

CONTRIBUTION
à l'ÉTUDE des XANTHOMES
au cours du DIABÈTE

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

DIPLOME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement le 21 Mars 1974

par

RODRIGUEZ René

Membres du Jury	{	MM. BAZEX	{	Président
		DOUSTE-BLAZY		Assesseurs
		DUPRÉ		
		DENARD		
		RUMEAU		Suppléant



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546616_0017

CONTRIBUTION
à l'ÉTUDE des XANTHOMES
au cours du DIABÈTE

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

DIPLOME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement le 21 Mars 1974

par

RODRIGUEZ René

Membres du Jury	{	MM. BAZEX	{	Président
		DOUSTE-BLAZY		Assesseurs
		DUPRÉ		
		DENARD		
		RUMEAU		Suppléant



UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université
1^{er} Vice-Président
2^e Vice-Président

M. LARENG
M. MATHIS
M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. MONNIER
Toulouse-Purpan
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. ENJALBERT
Toulouse-Rangueil

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. RIGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. ROUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologie	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POUIHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie	M. FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Cliniques des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Cliniques des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Pédiatrie	M. DALOUS	Purpan

Clinique Médicale de la première enfance	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie maxillo-faciale	M. CLAUX	Purpan
Clinique de Pneumo-phthisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Bi chimie Médicale	M. VALDIGIUFFI	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIFRME	Rangueil
Histologie	M. BIMS	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. GREZES-RUFFE	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMRRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIRAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISETT	Rangueil
Sémiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Bi chimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénérologie	M. DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Purpan
Pneumo-Phthisiologie	M. MIGUERES	Rangueil
Médecine Interne	M. LE TAILLEC	Rangueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Ophtalmologie	M. REC	Purpan

Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADÉ	Purpan
Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Physiologie	M. GERAL	Rangueil

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PIERRE	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil

Hépto-Gastro-Entérologie	M. PASCAL	Purpan
Hiatologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie	M. UTHEZA G.	Purpan
Plastique		
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Psychiatrie	M. MORON P.	Rangueil
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale,	M. SALVADOR M.	Purpan
Rééducation fonctionnelle et Hydrologie		
Urologie	M. PONTONNIER F.	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU
------------------------------------	------------

Liste arrêtée le 17 10 1973

A MON PERE, A MA MERE,

A qui je dois d'être ce que je suis.
Vous m'avez toujours montré, en toutes circonstances, la meilleure voie à suivre.
Puissè-je, tout au long de ma vie, me montrer digne de votre confiance.
Trouvez ici le modeste témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance.

A MON EPOUSE,

Avec tout mon amour.

A MON FILS NICOLAS,

Puissé-je le guider avec autant d'à propos que l'a fait mon propre père.

A MES BEAUX-PARENTS,

Auprès desquels j'ai toujours trouvé aide, affection et compréhension.

A MES FRERES ET SOEURS,

Avec toute mon affection.

A TOUS LES MEMBRES DE MA FAMILLE.

A TOUS MES AMIS DE LA FACULTE.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur BAZEX

Professeur de la Clinique des Maladies cutanées
et syphilitiques.

Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez fait le très grand honneur de
nous compter parmi vos élèves.

Conscient de la qualité de l'Enseignement que
vous nous prodiguez, nous vous en remercions et vous
prions de trouver ici l'expression de notre admiration
et de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE.

Monsieur le Professeur DOUSTE-BLAZY

Professeur de Biochimie Médicale.

Nous vous remercions de l'aide que vous avez apportée
à la réalisation de ce travail.

Vous nous faites le grand honneur de le juger.

Trouvez ici l'expression de notre vive gratitude et de
notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur DUPRE

Professeur de Dermatologie-Vénérologie.
Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez fait largement bénéficier de vos connaissances.

Vous avez toujours fait preuve à notre égard d'une grande
compréhension et d'un grand dévouement dans la préparation de
notre diplôme.

Veillez considérer ce travail comme un témoignage de
notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur DENARD Yvon

Professeur d'Hydrologie Thérapeutique et de Climatologie.
Médecin des Hôpitaux.

Veillez trouver ici l'expression de nos respectueux
remerciements pour l'honneur que vous nous faites
en acceptant de juger ce travail.

Monsieur le Professeur RUMEAU Jean-Louis

Maître de Conférence Agrégé d'Anatomie-pathologique.
Biologiste des Hôpitaux.

Nous tenons à vous remercier pour la gentillesse
avec laquelle vous avez accepté de siéger parmi
nos juges.

A tous mes amis du service de Dermatologie.

Au Personnel du Service de Dermatologie.

- P L A N -

	Pages
A - <u>LES XANTHOMES</u>	10
1°) - Définition	11
2°) - Aspects Histologiques	11
3°) - Aspects Cliniques	13
 B - <u>LES XANTHOMES AU COURS DU DIABETE SUCRE</u>	 17
1°) - Généralités	18
2°) - Historique	20
3°) - Bilan lipidique et classification des hyperlipi- démies	 22
4°) - Lipides au cours du diabète sucré	36
5°) - Observations	54
6°) - Etude des XANTHOMES "DIABETIQUES"	64
- Clinique	64
- Histologie	65
- Composition lipidique	68
7°) - Traitement	72
- Diabète céto-acidosique	72
- Diabète en dehors de la céto-acidose	73
- Règles diététiques	74
- Chimiothérapie	80
8°) - CONCLUSIONS	82
 BIBLIOGRAPHIE	 I à XIV

A - LES XANTHOMES

I - D E F I N I T I O N

'Formations de couleur jaunâtre, caractérisées par la présence dans le derme, de cellules spumeuses contenant des dépôts lipidiques soudanophiles, surtout riches en cholestérol' (41)

Les cellules spumeuses de l'infiltrat dermique sont appelées "cellules xanthomateuses".

Leur définition est en fait basée sur l'histopathologie qui permet de préciser les caractères de ces cellules xanthomateuses. (11)

II - ASPECTS HISTOLOGIQUES

Structure histologique commune : (41)

: Infiltrat dermique d'histiocytes et de grandes cellules claires, dont le cytoplasme vacuolisé a un aspect "spumeux", d'où son **apparence finement réticulée**.

Cet aspect réticulaire est dû au fait que les graisses ont été dissoutes par les techniques histologiques de routine, ne laissant à leur place que des vacuoles libres.

Ces "cellules spumeuses" : "cellules xanthomateuses" proviennent des histiocytes :

- Généralement un ou deux noyaux.
- Parfois multinucléés et énormes : les noyaux sont alors irrégulièrement répartis comme dans les cellules géantes à corps étrangers, ou groupés vers le centre de la cellule.

Parfois disposition caractéristique : Cellules de TOUTON :
nombreux noyaux disposés en couronne autour

d'un petit îlot de cytoplasme opaque alors que la zone périphérique de cytoplasme conserve l'aspect vacuolaire des cellules spumeuses.

Cet infiltrat dermique de cellules histiocytaires et de cellules xanthomateuses forme des amas de taille variable et des trainées qui se disposent parfois électivement autour des vaisseaux dont l'endothélium peut même prendre l'aspect spumeux.

Cet infiltrat occupe souvent la hauteur du derme, arrivant au contact de l'épiderme qui est soulevé et aminci.

- Le prélèvement est fixé dans le Formol à 10%, puis les coupes, à congélation, sont traitées par les colorants des graisses (Soudan III et IV, et Noir Soudan) : Les cellules Xanthomateuses Mono ou Plurinuclées apparaissent remplies de Dépôts lipidiques (granulations, gouttes, amas) colorés :

- en rouge brun par le Soudan III et IV
- en noir par le noir Soudan.

- La lumière polarisée met en évidence le phénomène de biréfringence : Esters du cholestérol (à différencier des graisses neutres, des glandes sébacées, et de la graisse hypodermique, qui ne sont pas biréfringentes et qui de plus se colorent en orange brillant avec le Soudan IV).

- Les images histologiques peuvent varier suivant l'âge des lésions et le type de Xanthomatose,

● - Xanthomes tubéreux de l'hypercholestérolémie familiale : c'est ici que l'infiltrat est le plus dense et le plus pur, presque entièrement composé de cellules Xanthomateuses avec de nombreuses cellules de TOUTON.

Même dans cette forme on peut distinguer :

- les formes jeunes :

- Grand nombre de cellules inflammatoires : lymphocytes, polynucléaires et histiocytes non spumeux.
- Cellules Xanthomateuses.

- Lésions vieilles :

- des fibroblastes apparaissent pour remplacer les cellules spumeuses, alors que le cholestérol tend à envahir les espaces intercellulaires, pouvant aboutir à la cholestérose extra-cellulaire.

● - Xanthélasma, Xanthomes plans diffus : structure très peu différente de celle des Xanthomes tubéreux, mais peu ou pas de cellules de TOUTON, et disposition périvasculaire plus nette des cellules spumeuses.

● - Xanthomes Papuleux Eruptifs : il y aurait moins de cellules Xanthomateuses, de nombreuses cellules inflammatoires et granulations lipidiques en partie extra-cellulaires.

III - ASPECTS CLINIQUES (41) - (11)

A - XANTHOMES CUTANES

1°) Xanthomes plans :

Aspects de plaques planes, bien limitées, légèrement surélevées, parfois arrondies, parfois vaguement quadrangulaires. Leurs dimensions sont des plus variables et ils ne s'étendent que très lentement.

Uniques ou multiples, de couleur jaune allant du jaune soufre

au jaune brunâtre, ils sont localisés au tronc, membres, cou, face, paumes, fesses, genoux. Ils seraient le plus souvent associés à d'autres types de xanthomes dans les syndromes hypercholestérolémiques primitifs ou secondaires (41).

Les signes fonctionnels sont inexistants.

Xanthelasma : Xanthomes plans des paupières dont le point de départ est habituellement l'angle interne de la paupière supérieure. Ils sont en général symétriques et peuvent atteindre la paupière inférieure. Leur couleur est le plus souvent d'un jaune chamois, leur forme ovale, allongée sur la paupière, bien limités, le plus souvent surélevés et fripés.

2°) Xanthomes papulo-tubéreux :

Elevures jaunâtres, fermes, dont la taille varie de celle d'une tête d'épingle à celle de tumeurs de volume plus important.

a) : Xanthomes papuleux éruptifs :

Leur apparition se fait généralement de façon brutale, évoluant par poussées, entre lesquelles ils peuvent disparaître complètement sans laisser de traces.

Leur dimension varie de celle d'une tête d'épingle à celle d'une tête d'allumette ; leur couleur d'un jaune assez soutenu leur donne l'aspect d'une petite pustule et ce d'autant plus qu'au cours des premiers jours de leur apparition ils sont entourés d'une petite aréole érythémateuse.

Ils sont généralement multiples, groupés ou disposés en trainées linéaires.

Ils peuvent siéger en différents points du corps : fesses, abdomen, membres et, plus rarement, cuir chevelu, face, dos, oreilles, lèvres, paupières, muqueuse du palais. Certaines formes ont été décrites : purpuriques, prurigineuses et dou-

loureuses, vésiculeuses (enfant).

Ce type de xanthome se rencontre surtout au cours des xanthomatoses hyperchylomicronémiques, type I, mais aussi au cours du type IV : hyperprébéta-lipoprotéïnémie.

b) : Xanthomes nodulaires :

— Micro-nodulaire

— Macro-nodulaire

Généralement isolés les uns des autres, ils peuvent néanmoins confluer pour former des plaques à contours plus ou moins réguliers et à surface bosselée.

Ces petites tuméfactions, dont le diamètre peut varier de quelques millimètres à 3 ou 4 centimètres, peuvent avoir à leur début une coloration rougeâtre, mais généralement ils ont une teinte soufrée caractéristique.

En fait, leur teinte peut aller du jaune au rouge en passant par l'aspect rosé ou cuivré.

Ils siègent avec prédilection à la partie supérieure du corps.

c) : Xanthomes disséminés :

= C'est la forme la plus rare

des xanthomes et ils ne se distingueraient des précédents (41) que par leur nombre élevé, leur prédilection pour les grands plis et leur tendance à confluer en placards.

Leur dimension serait réduite, ne dépassant pas 1 à 2 cms de diamètre.

Leur couleur varie du jaune rougeâtre au brun noirâtre.

Cette forme atteint fréquemment les muqueuses aériennes supérieures et s'accompagne souvent d'un diabète insipide (41). Certains les rangeraient dans les histiocytosis x.

d) : Xanthomes tubéreux :

Ce sont des xanthomes nodulaires qui deviennent volumineux, sessiles ou pédiculés ; ils peuvent atteindre 6 à 7 cms de diamètre. De consistance ferme et de coloration jaunâtre, ces tumeurs irrégulières font corps avec la peau.

Il n'y a pas de signes fonctionnels et ils ne s'ulcèrent jamais.

Siège : zones d'extension des membres.

Ils ne disparaissent jamais.

B - XANTHOMES DES TENDONS

= Tumeurs de dimensions variables, de consistance dure, plus ou moins arrondies, mobiles sous la peau mais adhérentes aux tendons qui leur ont donné naissance.

Ils se développent au niveau des tendons des mains et des doigts, des coudes, genoux et tendons d'Achille.

Ces xanthomes tendineux coexistent très souvent avec les xanthomes tubéreux hypercholestérolémiques et seulement avec eux, d'où leur valeur diagnostique (41).

B - LES XANTHOMES

AU COURS DU DIABETE SUCRE

I - GENERALITES

Nous n'envisagerons dans ce travail que le cas des xanthomes au cours du diabète sucré, insulino-dépendant ou non, avec hyperlipidémie plus ou moins franche et troubles de la glyco-régulation plus ou moins marqués.

Nous éliminons donc les autres cas où l'hyperlipidémie est importante (pouvant même donner au sérum un aspect lactescent) et tels que :

Le diabète lipoatrophique : résistant à l'insuline et sensible au régime hypolipidique.

Le syndrome de Mauriac : diabète insulino-dépendant de l'enfant.

Le syndrome de Kimmelstiel-Wilson : où l'hyperlipidémie est également très importante (avec élévation des bêta-lipoprotéines et diminution des alpha-lipoprotéines) résistant à l'insulinothérapie. Seule la corticothérapie peut entraîner une régression temporaire des troubles lipidiques.

Les xanthomes "diabétiques" décrits pour la première fois en 1851 (1) se font donc de plus en plus rares (64). Cette complication classique du diabète est actuellement bien connue, mais sa physiopathologie l'est un peu moins. Quant à son étiologie, elle l'est un peu mieux, dans la mesure où l'on conçoit que les xanthomes trouvent leur origine dans les hyperlipidémies, mais ce sont justement les rapports entre le diabète, les hyperlipoprotéïnémies et les troubles de la glycorégulation qui sont loin d'être éclaircis, malgré la somme de travaux qui leur sont consacrés.

Il est à noter que, pour certains auteurs, xanthomes et diabète peuvent coexister en dehors de toute hyperlipidémie, ce qui n'est pas fait pour éclaircir le problème. Déjà, FROEHLICH, dans sa thèse "Xanthomes diabétiques" (47), mettait l'accent sur la rareté des xanthélasmas au

cours des xanthomathoses disbétiques.

L'auteur décrit les xanthomes diabétiques comme d'authentiques xanthomes papulo-éruptifs, tandis que l'augmentation de la lipémie porte, en grande partie, sur les graisses neutres. L'amélioration des xanthomes évolue parallèlement à la réduction de l'hyperlipémie.

III - HISTORIQUE

- 1851 : ADDISON et GULL (1) décrivent le 1° cas de xanthomes éruptifs chez un diabétique et dont la description est rapportée par Combes et Berhman (34) : "... l'éruption apparaît sur les membres, d'abord d'apparence lichénoïde. En 10 jours : extension sur les bras, jambes, face antérieure et postérieure du tronc ainsi que sur la face et le cuir chevelu.

Il s'agit de tubercules disséminés, de taille variable, certains de la taille d'un petit pois, avec des papules brillantes, non colorées.

Ils sont nombreux à l'extérieur et en arrière des avant-bras et surtout aux coudes et aux genoux où ils étaient confluents.

Le long des bords internes des bras et des cuisses, ils étaient plus rares et absents au niveau des plis de flexion des grosses articulations.

En dehors de la confluence entre 2 ou 3 tubercules, certains d'entre eux ont également pour caractère commun, ou paraissant tel, la proéminence de nodules blanchâtres. Certains semblent montrer un début de suppuration, mais quand on les incisait, on trouvait un tissu ferme, qui ne laissait pas échapper de sang collecté. Ils étaient d'une couleur jaunâtre, tachetés de rose profond et contenaient de petits capillaires veineux qui se ramifiaient.

Ils s'accompagnaient d'une légère irritation d'où le fait que certains étaient irrités par grattage et enflammés..."

- 1883 : MORRIS, en décrivant le 5° cas, les différencie des autres xanthomes.
- 1933 : MAC GAVACK et SHEPARDSON (74).
- 1935 : THOMSON et col. (107).

- 1941 : COMBES et BERHMAN (34) = La revue de la littérature ne rapporte que 131 cas depuis Addison et Gull, et dans lesquels on retrouve les 97 cas rapportés par Mac Gavack et Shepardson.

- 1951 : SPENCER (103).

- 1953 : MARGOLIN (76).

- 1955 : GRUMPEL et LIPTON (58) - KOLS et coll. (65).

- 1956 : BLOOM et CROWLEY (22).

- 1959 : JOHNSTON (63).

JOSLIN (64) = Rapporte 14 cas de xanthomatose sur 21.000 cas de diabète.

- Actuellement, cette complication du diabète ou tout au moins de l'hyperlipidémie rencontrée au cours du diabète, se rencontre rarement et cela semble être la conséquence d'une meilleure connaissance des phénomènes mais surtout d'une thérapeutique régulièrement améliorée, et d'une surveillance constante des malades.

III - LE BILAN LIPIDIQUE

- I - Le diagnostic des hyperlipidémies, dans la grande majorité des cas, demeure accessible en pratique médicale et ce, grâce à la classification proposée par De GENNES (51) et au concours d'un laboratoire d'analyses, digne de toute confiance bien que non spécialisé.

La pratique de l'électrophorèse des lipides avec tampon d'albumine, l'ultracentrifugation et l'insertion du type d'hyperlipidémie dans la classification de FREDRICKSON, demeurent dans le domaine de la haute spécialisation.

Nous ne ferons ici qu'énumérer les différents examens théoriquement nécessaires et possibles, que doit comporter un bilan lipidique

1°) Simple examen du sérum ou du plasma à jeun et à l'état frais (après 12 heures de jeûne) :

Peut mettre en évidence la Lactescence du sérum, affirmant le diagnostic d'hyperglycérémie.

Les chylomicrons, particules réfringentes, peuvent être vues facilement au microscope à contraste de phase, mais les particules sont douées de mouvements browniens et quand elles sont nombreuses, il devient difficile de les compter (78).

En se basant sur le fait que toute particule insoluble se trouvant dans un liquide tel que le sérum, diffuse la lumière, le Professeur Métais adopte la technique suivante :

On place le sérum dans un faisceau lumineux et on mesure à 90° la diffusion lumineuse qui dans certaines conditions est directement proportionnelle à la quantité de chylomicrons.

Il n'en est pas de même quand on mesure la turbidité (absorption lumineuse) d'un milieu trouble ou lactescent.

La lactescence peut être appréciée après 48 heures de décantation à 4° : le sérum se clarifie et se recouvre alors d'une couche crémeuse, ce qui permet de différencier les chylomicrons des lipomicros dont la lactescence n'est pas modifiée par le froid.

2°) Dosages quantitatifs des lipides sanguins :

Les taux "normaux" des différentes fractions lipidiques sont difficiles à établir, la "normale" n'étant pas la même pour tout le monde.

FREDRICKSON lui-même affirme : "Je ne sais pas quelle est la cholestérolémie normale" (46).

Nous indiquons, dans le tableau qui suit, les valeurs limites les plus couramment admises au-delà desquelles les taux sanguins seraient pathologiques.

Il faut toutefois tenir compte de la méthode employée, de l'âge du sujet, du sexe, des chiffres habituellement observés chez un même sujet, de ses habitudes alimentaires.

Lipides totaux	5,5 à 8g/L
Cholestérol total	1,5 à 2,80g/L
Cholestérol estérifié	0,65 à 0,75
Cholestérol total	
Triglycérides	0,50 à 1,5 g/L
Phospholipides	1,75 à 2,5 g/L
Acides gras libres	0,3 à 0,6 MEq/L

Il faut cependant noter la grande variabilité, dans le temps et chez un même sujet, de ces différentes valeurs. La mise en évidence d'un important hiatus entre le cholestérol total et les lipides totaux (L.T. supérieur à 3 x C.T.), permet de penser à une hypertriglycémie, proportionnelle à l'importance de ce hiatus (50).

3°) Tests de floculation des bétalipoprotéines :

1° - Test de KUNKEL au phénol : 15 à 35° Vernes (K.L. 12)

2° - Test de BURNSTEIN et BADIN au sulfate de dextrane

normalement compris entre 20 et 40° Vernes.

La valeur en degrés Vernes divisée par le coefficient 8,5 donne de façon très approchée le taux (en gr/L de sérum) des lipides liés aux bétalipoprotéines. Taux normal : 3 à 7 g/L.

4°) Electrophorèse des lipoprotéines (lipidogramme) :

sur papier sensibilisé par addition de sérum albumine (méthode de LEES et HATCH) =

Alphalipoprotéines	= 24%
Bétalipoprotéines	= 56%
Fraction III	= 20%.

5°) Ultra-centrifugation préparatrice et analytique des lipoprotéines :

- Lipoprotéines de haute densité = H.D.L. 2 et H.D.L. 3
= 2,4 g/L.

- Lipoprotéins de basse densité = bêta L.P. . (S.F = 0,20) = 3,8 g/L ;

Prébêta L.P. (S.F. = 20-400) = 2,6 g/L.

Chylomicrons, lipomicrons (S.F. = 400-10⁵) = 0 à 0,5 g/L.

6°) Test de GORDIS et BIERMAN

(Test de floculation) qui étudie la lactescence du sérum par décantation accélérée en gradient de polyvinyl-pyrrolidone (P.V.P.).

- si pas de modification = lipomicrons

- si couche crémeuse en surface du sérum = chylomicrons.

7°) Etude de l'activité lipolytique post-héparine du plasma (P H L A) :

L'injection intra-veineuse d'héparine libère la lipoprotéine-lipase, enzyme clarifiant le plasma hyperlipidémique : la P.H.L.A. est dite normale.

La clarification s'explique par l'hydrolyse des triglycérides des chylomicrons.

8°) Tests dynamiques fonctionnels :

- Hyperlipémie provoquée :

- par voie orale = aspect lactescent du plasma post-prandial.
- par voie intra-veineuse (en moyenne : 5 g de lipides) :
coefficient d'épuration lipidique ($N = 0,35$).

- Hyperglycémie provoquée :

l'injection de glucose entraîne une diminution des acides gras libres et des triglycérides, chute qui n'existe pas chez les diabétiques.

9°) Dosage de l'uricémie :

Il existerait une corrélation significative entre l'uricémie, la triglycéridémie et l'obésité.

10°) Epreuve d'hypervitaminémie A provoquée :

Fournit les mêmes résultats que l'épreuve d'hyperlipémie, la vitamine A accompagnant les chylomicrons.

1) POURCENTAGE DES ACIDES GRAS DES DIVERS GROUPES DE LIPIDES
(d'après Warenbourg, Bizerte et Sezille)

	STERIDES	Glycérides	Phospho- lipides	AGNE
ACIDES SATURES - palmitique - stéarique	19 %	3,8 %	46 %	49 %
ACIDES MONOETHYLE- NIQUES - oléique - palmitoléique	29 %	45 %	24 %	38 %
ACIDE LINOLEIQUE	48 %	14 %	21 %	10 %
AC. ARACHIDONIQUE	4 %	2 %	8 %	1,3 %

2) COMPOSITION EN % DE QUELQUES CLASSES DE LIPOPROTEINES
(d'après Polonovski (-90-))

	protéines	Phospho- lipides	Cholesté- rol libre	Esters du cholestér	Glycé- rides	AGNE
Chylomicrons d = 0,93	2	7	2	5	84	--
Pré-Béta Lipo- protéines 0,94 < d < 1,00 SF = 20 - 400 VLDL	10	18	7	12	51	2
Béta-Lipoprotéin. LDL d = 1,03 SF = 6 - 8	21	22	8	37	11	1
Alpha-Lipoprotéin. 1,063 < d < 1,2 HDL2 et HDL3	50	22	3	14	8	3

II - Classification des hyperlipidémies :

Les travaux de FREDRIKSON et de son école ont fait abandonner la nosologie habituelle des hyperlipidémies héréditaires ou acquises

La classification de FREDRIKSON (44) en cinq types électrophorétiques permet pour chaque type une approche plus précise de l'origine et du mécanisme des troubles physiologiques responsables.

Toutefois cette classification présente de nombreux inconvénients précisés en particulier par J.L. de GENNES qui propose une autre classification beaucoup plus pratique et ne présentant pas les inconvénients de celle de FREDRIKSON, à savoir :

- Difficulté de réalisation et d'interprétation.
- Un certain nombre d'informations ont un caractère superflu.
- Les hyperlipidémies reconnaissent des degrés de sévérité et d'évolution des plus variables, difficiles à incorporer dans une classification électrophorétique.
- Les hypercholestérolémies les plus modérées, mais les plus athérogènes, échappent au dépistage qualitatif par électrophorèse.
- La classification de J.L. De GENNES permet une étude des différentes hyperlipidémies grâce aux seuls :

Dosages chimiques communs :

- Lipides totaux
- Cholestérol total
- Triglycérides

Inspection du sérum :

- Sitôt après prélèvement et s'il n'est pas clair.
- Après 48 heures de repos à 4° C ou plus tôt après

adjonction de polyvinyl-pyrrolidone à 3% (test de GORDIS).

Sur une prise de sang effectuée après 12 heures de jeûne

La classification de FREDRIKSON si généralement admise sert toujours de référence même pour les auteurs qui la contestent.

-- Les formes pures I et II font l'unanimité, tous les auteurs s'accordant sur leur individualité.

-- Les formes mixtes du type III et IV prêtent le plus à discussion et en particulier le type III, dont l'identité n'a jamais été nettement établie par FREDRIKSON.

Pour J. Loeper (72), il existe une variante du type III, démontrée par l'existence de deux bandes distinctes au niveau des bêta lipoprotéines : Une bande de bêta L.P. légères du type II et l'autre de bêta L.P. très légères ou pré-bêta du type IV d'où un type II + IV dont le tropisme cardio-vasculaire serait marqué (70%).

Pour J.L. De GENNES il serait "illusoire" d'établir une différence entre le type IV et le type II + IV (ou III).

L'auteur parle alors d'hyperlipomicronémie endogène, faite de lipoprotéines très légères dont le risque cardio-vasculaire serait peu important ; mais le fait que le taux de triglycérides soit cinq fois plus élevé que celui du cholestérol, permettrait d'éliminer un type III de FREDRICKSON. (A. BAZEX).

Quant au type V = chylomicrons + lipomicrons = ce serait une forme mixte possédant un peu des types I et IV = hyperlipémie induite par un régime lipidique et glucidique.

On comprend alors l'importance qu'accorde J.L. De GENNES à ces formes mixtes pour les introduire dans sa classification qui paraît bien plus près de la réalité que celle de FREDRICKSON.

En fait, trois types regrouperaient 95% de toutes les hyperlipidémies :

- Hypercholestérolémies : type II,
- Hypertriglycéridémies : type IV,
- Hyperlipidémies mixtes : II + IV.

● C. SIRTORI (102) : à propos de 97 malades, classés dans les types II et IV (qui, selon lui, représenteraient 90% des anomalies des LP vues cliniquement), avance une méthode statistique afin de les distinguer :

- pré-béta inférieur à 30% = type II,
- pré-béta supérieur à 35% = type IV,
- si les pré-béta L.P. sont comprises entre 30 et 35%,

il faut se rabattre sur le pourcentage des béta L.P.

- béta L.P. inférieur à 40% = type IV,
- béta L.P. supérieur à 40% = type II.

● Mais, pour De GENNES (53), dans le type III, il existe un peu de chylomicrons, ce qui a été reconnu par Lévy et Fredrickson quelque temps après leur fameuse classification.

AVANTAGES DE LA CLASSIFICATION DE J.L. DE GENNES (51)

1°) En ce qui concerne les hypercholestérolémies essentielles :

L'aspect du sérum confronté aux résultats des dosages chimiques suffit à faire le diagnostic :

- | | | |
|--------------------------------|---|--------------------------------|
| - hypercholestérolémie isolée | } | = hyper béta L.P.
(type II) |
| - avec triglycéridémie normale | | |

On saura que les triglycérides sont normaux et cela même sans les doser si : L.T. est inférieur à 3 x C.T.

2°) Au cours des hyperglycéridémies majeures :

a) Traits communs de ce groupe :

- Lactescence du sérum à jeun.
- Hypertriglycérémie : pouvant être dosée ou résultant de l'application de la formule :

L.T. supérieur à $3 \times \text{C.T.}$

Quant au diagnostic entre les formes Exogènes (à chylomicrons = type I de Frédrickson) et les formes endogènes (à lipomicrons : type IV Frédrickson), on pourra le faire par la décantation du sérum.

- le sérum devient clair et les chylomicrons surnagent,
- le sérum reste lactescent : les lipomicrons restent en suspension.

b) Cette classification permet en outre de garder toujours à l'esprit un fait important, à savoir, que ces deux formes s'intriquent le plus souvent et passent de l'une à l'autre.

3°) Les hyperlipidémies mixtes :

a) Les limites de ce groupe sont très larges, comprenant toutes les formes intermédiaires ou transitionnelles.

b) Prise en considération d'un nouveau type fréquent se situant à côté du type III, mais associant les caractéristiques électrophorétiques des types III et IV.

Il est à noter que toutes ces formes possèdent un certain nombre d'éléments communs, en particulier la glucido-dépendance.

PROBLEME DE L'HYPERCHYLOMICRONEMIE : type I de Frédrickson

- Hyperchylomicronémie congénitale due à une absence primitive de lipoprotéine lipase (maladie de Burger-Grutz).

Il n'y a pas de troubles de la glycorégulation.

Dépendant de l'apport des graisses alimentaires, la thérapeutique se bornera à réduire l'apport en graisses exogènes.

- Hyperchylomicronémie secondaire, acquise, due à une déficience de la lipoprotéine-lipase au cours de la céto-acidose diabétique, le manque d'insuline en étant responsable.

C'est la classique "lipémie diabétique" à chylomicrons, et, seule, l'insuline pourra corriger le déficit temporaire en lipoprotéine-lipase.

En résumé

Doit-on considérer que le type I de Frédrickson ne se base que sur l'hyperchylomicronémie sans préjuger de son origine : primitive ou secondaire, les traitements étant tout-à-fait différents, ou doit-on penser que le type I de Frédrickson ne se rapporte qu'à l'hyperchylomicronémie congénitale, type maladie de Burger-Grutz : défaut primitif en lipoprotéine-lipase.

CLASSIFICATION DE FREDRICKSON (44)

TYPE	SERUM	LIPIDES PLASMATIQUES		Electrophorèse sur papier	ULTRA C. analytique	ULTRA C. préparative	Electrophorèse gel d'amidon ou P.V. pyrrolidone	IMMUNO- PRECIPITATION (Antisérums/BLP)
		Cholestérol	Triglycérides					
I	Lactescent	Cho. + ↗	T.G. ↗+++	Chylomicrons ↗ : +++	S.F. : 100 - 400 ↗ +		Particules I et II présentes à des concentrations élevées.	Variable
II	Clair	↗ +++	Non ou ↗ : +	Béta ↗+++ Pré-béta + ↗	SF: 0-12 ↗ +++ 20-100 ↗+	LDL ↗ 1006-1063 +++ > 1006: ↗ +	_____	+++
III	Turbidité	↗ : ++	↗ : +	"Broad-Béta" Pré-béta + ↗ Recours à l'ul- tra C pour mon- trer les BLP : d < 1,006	SF : 0-12 ↗+ 12-100: ↗ ++	LDL : ↗ 1006-1063 < 1006 ↗+	_____	+++
IV	Turbidité	↗ : +	↗ : ++	Pré-béta : ↗ ++	SF 20-400: ↗+++	VLDL d < 1,006 ↗ : +	Molécules endo- gènes présentes	Variable
V	Turbidité ou Lactescence	↗ : +	↗ : ++	Chylomicrons Pré-béta ↗+++	SF : 20-400: ↗+	VLDL d < 1,006 : ↗+	Mol. primaires secondaires et endogènes pré- sentes.	Variable

CLASSIFICATION de J.L. DE GENNES (51)

CLASSIFICATION DES HYPERLIPIDEMIES IDIOPATHIQUES

CRITERES d'ELECTROPHORESE de LEES et HATCH (FREDRICKSON)	CRITERES de FORMULE CHIMIQUE (J.L. De Gennes)	SERUM à JEUN
<u>TYPE II</u>	A) <u>Hyper cholestérolémies essentielles</u>=HCE Critères adoptés = $\frac{CT}{TG \text{ (non } \nearrow)}$ $\gg 2,5$ $L.T \leq 3 \times CT$ 1) <u>Forme Hypermajeure</u> = <u>xanthomatose cutanée</u> <u>Tendineuse monstrueuse</u> (CT 7 à 12g/litre Athérogène, précoce, gravissime 1,3% des cas ; 10 ans. 2) <u>F. majeure</u> = <u>X. tendineuse hypercholestérolémique familiale</u> (CT 3,5 à 7 g/l.) ; = 23% des cas. Athérogène, moins précoce, invalidante à l'âge adulte. 3) <u>F. Mineure</u> = <u>expression permanente purement biologique et occasionnellement cardiovasculaire</u> (CT 2,6 et 4 g/l. = 20,5% des cas à l'âge adulte	<u>CLAIR</u>
<u>TYPE I (ou V)</u> <u>TYPE IV (ou V)</u>	B) <u>Hyperglycéridémies majeures</u> Critères adoptés = $\frac{TG}{CT \text{ (Non } \nearrow)}$ $2,5$ $LT > 3 \times CT$ 1) <u>Hyperchylomicronémies exogènes : lipido dépendantes (PHLA $\searrow$)</u> = 0,7% des cas Risques de pancréatite : +++ 2) <u>Hyperlipomivronémies endogènes (PHLA=N)</u> - glucido dépendantes = risque vasculaire potentiel - alcoola-dépendantes - plethoro-dépendantes (surcharge adipeuse ou calorique globale)	● <u>LACTESCENT</u> : ● surnageant de chylomicrons ● reste lactescent : lipomicrons ● <u>ACIDE URIQUE</u> : ● <u>TROUBLE</u> de la tolérance au glucose.

..... /

CLASSIFICATION DE J.L. DE GENNES (51)

CLASSIFICATION DES HYPERLIPIDEMIES IDIOPATHIQUES (SUITE)

CRITERES d'ELECTROPHORESE de LEES et HATCH (FREDRICKSON)	CRITERES de FORMULE CHIMIQUE (J.L. De Gennes)	SERUM A JEUN
<u>TYPE III</u> ou <u>(II + IV)</u>	C) <u>Hyperlipidémies mixtes</u> Critères adoptés = CT ↗ ; TG : ↗ $\frac{CT \nearrow}{TC \nearrow} = \frac{TG \nearrow}{CT \nearrow} \leq 2,5$ 1) <u>Forme majeure</u> avec ou sans X. tubé- reux (ou syndrome des plis palmaires de Fredrickson ; risque athérogène ; 5% des cas. 2) <u>Forme mineure</u> = expression permanen- te purement biologique et occasionnelle- ment cardio-vasculaire. Risque athérogène important ; 33,5% des cas. N.B. Avant de prescrire un oestroproges- tatif anticonceptionnel, rechercher l'existence d'une hyperlipidémie de ce type.	- <u>OPALESCENT</u> - <u>ACIDE URIQUE</u> ↗ - <u>TROUBLES</u> de la tolérance au glucose

IV - LES LIPIDES AU COURS DU DIABETE SUCRE :

1°) DIABETE ET ACIDES GRAS LIBRES

a) - A Jeun : augmentation des acides gras libres plasmatiques : anomalie lipidique la plus constante.

Variable d'un sujet à l'autre et d'un jour à l'autre chez un même sujet. C'est en fait une réalité statistique..

b) - Les acides gras libres sont augmentés à des degrés divers dans toutes les formes du diabète :

- surtout marqué dans le diabète acido-cétosique, insulino-dépendant atteignant son paroxysme au cours du "coma-diabétique" et pouvant atteindre 5 à 6 fois le taux normal.

- dans le diabète gras non insulino-dépendant.

- dans le diabète "latent".

c) - L'augmentation des acides gras libres plasmatiques est la conséquence d'une augmentation de la production des acides gras libres par lipolyse :

Au niveau de la cellule adipeuse tandis que les tissus utilisateurs n'en captent pas davantage et que le renouvellement plasmatique n'est pas modifié.

d) - L'augmentation de la lipolyse est sous la dépendance de deux anomalies inhérentes au diabète.

- La diminution de l'utilisation du glucose nécessaire à la transformation des acides gras en triglycérides dans la cellule adipeuse.

- Manque ou diminution de l'action de l'insuline qui freine normalement la lipolyse.

Mécanisme valable au cours de l'acido-cétose diabétique insulino-privé dans laquelle l'apport d'insuline corrige l'augmentation des acides gras libres plasmatiques.

e) - En dehors de l'acido-cétose diabétique, toutes les constatations obtenues le sont en présence de quantités d'insuline normales ou légèrement augmentées et néanmoins insuffisantes pour assurer une glycorégulation satisfaisante.

f) - C'est là qu'intervient l'hypothèse de HALES et RANDLE (93)

qui donnent le nom de cycle du glucose-acide gras.

Pour ces auteurs, les interactions entre le glucose et le métabolisme des acides gras dans le muscle et le tissu adipeux prennent la forme d'un cycle qui serait fondamental dans le contrôle de la glycémie, de la concentration en acides gras libres et de la sensibilité à l'insuline.

L'augmentation des acides gras libres serait alors responsable de l'inactivité relative de l'insuline sur le glucose.

L'anomalie primaire serait un manque de réceptivité du tissu adipeux, ou encore la sécrétion d'une insuline anormale.

g) - Mais tous les auteurs sont loin de considérer que l'augmentation des acides gras libres est la cause du diabète et, au contraire, un grand nombre d'entre eux pensent que cette augmentation des acides gras témoigne d'une carence en insuline.

h) - Les travaux de CAREN et CORBO ont pu mettre en évidence un facteur pancréatique exocrine réglant le taux de l'acide arachidonique au niveau des phospholipides (8%) et des esters du cholestérol plasmatique.

Le facteur non enzymatique contrôlerait la synthèse hépatique de l'acide arachidonique à partir de l'acide linoléique alimentaire.

Les phospholipides, molécules amphiphiles, servant de lien entre les lipides neutres (stérols, stérides, glycérides) et les protéines, jouent donc un rôle capital dans la structure des lipoprotéines en constituant le ciment nécessaire à la stabilité de la émulsion (90).

2°) DIABETE ET TRIGLYCERIDES

a) - Diabète et hyperlipémie endogène : induite par les H. de Carbone :

Chez les malades présentant une hyperlipémie endogène, on retrouve souvent un diabète franc mais modéré, sans acido-cétose et non insulino-dépendant, ou même un diabète latent mis en évidence par l'hyperglycémie provoquée par voie orale.

Au cours de ces hyperlipémies endogènes induites par les hydrates de carbone, le taux des triglycérides plasmatiques à jeun est élevé et ce, sous un régime normal.

La triglycéridémie est fonction de la quantité de glucides entrant dans la composition du régime et qu'il faudra donc diminuer en compensant l'apport calorique par l'augmentation des graisses. Un régime riche en hydrates de carbone entraîne une augmentation de la triglycéridémie qui atteindrait le double de la valeur initiale et cela, quelque soit la forme de diabète. Ce serait donc une réponse physiologique, nullement caractéristique du diabète.

- Les triglycérides seraient normaux chez le diabétique de moins de 30 ans, et on ne rencontrerait l'hypertriglycéridémie que dans les tranches d'âge supérieur.

b) - Diabète et hyperlipémie exogène :

Cette dernière se caractérise par une insuffisance du métabolisme et de l'épuration plasmatique des lipoprotéines riches en triglycérides. La triglycéridémie sera donc proportionnelle à la richesse du régime en graisses.

Ces hyperlipémies exogènes sont dues à une diminution de l'activité de la lipoprotéine-lipase comme en témoigne l'activité lipolytique posthéparine du plasma (P H L A) habituellement basse.

Le déficit ou la diminution de l'activité de la lipoprotéine-lipase peut être :

- congénital : il n'y aurait pas de troubles de la glyco-régulation.
- acquis ; secondaire : au cours de l'acido-cétose diabétique réalisant ainsi la classique "lipémie diabétique" très fréquente au cours d'un coma diabétique, la responsabilité en incomberait directement à la carence insulinaire.

c) Diabète et hypertriglycéridémie : Etiologie commune

1 - Génétique :

= haut potentiel héréditaire dans les deux cas :

- diabète : ce serait une hérédité multigénique récessive à locus unique (59).
- hypertriglycéridémie endogène :
 - transmission "verticale" de parent à enfant.
 - tare se transmettant sur le mode autosomique récessif ou dominant (36).

2 - Facteurs extra-héréditaires :

Obésité :

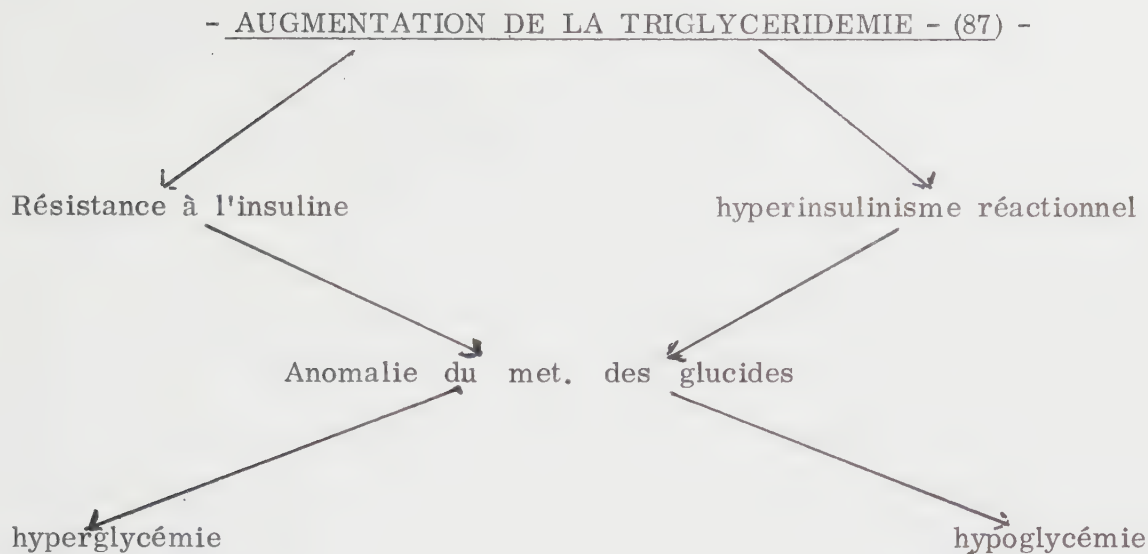
La fréquence du diabète chez l'obèse serait en relation avec l'ancienneté de l'obésité et son degré. Les relations entre l'hyperlipémie endogène, le diabète et l'obésité semblent présenter de curieuses analogies.

La détérioration de la tolérance glucidique chez l'obèse serait la conséquence d'une défaillance de la sécrétion insulinaire du pancréas.

Pour Guy Grand (59), l'obésité, source d'hyperinsulinisme pourrait donc être considérée comme le facteur commun susceptible d'exacerber ou de révéler une hyperlipémie endogène et un diabète.

Chez le sujet obèse qui a de grandes cellules adipeuses la réponse du tissu adipeux à l'insuline est diminuée tandis que l'insulinémie est augmentée.

Toute perte de poids corporel avec réduction de la taille des cellules adipeuses s'accompagne d'une normalisation de la sensibilité du tissu adipeux à l'insuline.



Ces auteurs ayant étudié les anomalies de la triglycéridémie chez l'obèse diabétique, il en ressort :

- Que l'hypertriglycéridémie provoquant une insulino-résistance, diminue sous l'influence du régime entraînant une normalisation pondérale, tandis que le diabète sucré s'améliore considérablement.

- Valeur prophylactique de l'hypertriglycéridémie qui peut servir de test de dépistage des sujets prédiabétiques.

Pour DORF et BOUR, un obèse sans trouble de la glycorégulation secrète beaucoup d'insuline, en secrète moins s'il devient diabétique, mais toujours plus qu'un sujet normal.

Le diabète gras serait alors une maladie d'origine périphérique.

L'inefficacité de l'insuline pourrait alors résulter :

- Soit d'une anomalie de structure de l'insuline.
- Soit de la présence d'un antagonisme plasmatique.
- Soit de la résistance à l'insuline ou de la présence d'antagonismes tissulaires.

Les auteurs émettent alors l'hypothèse faisant de l'obésité une "étape dans l'enchaînement séquentiel résultant de ce blocage de l'action hormonale" et

l'on aurait successivement :

- Diminution de la tolérance au glucose.
- Hyperplasie réactionnelle des îlots de Langerhans.
- Hyperinsulinisme.
- Obésité.
- Epuisement de la sécrétion pancréatique.
- Et diabète patent ou métabolique.

Cette hypothèse conduit à admettre l'opposition entre les deux types de diabète, tandis que les partisans de la théorie uniciste invoquent une résistance primitive avec insensibilité à l'insuline. Le pancréas étant très déficient, l'évolution du diabète maigre est alors très rapide ne laissant pas le temps à l'obésité d'apparaître.

D'une manière générale, l'anomalie de la glyco-régulation ne semble pas liée à l'importance de l'obésité mais plutôt à sa longue durée (avec évidemment vieillissement du sujet).

3°) DIABETE ET HYPERLIPEMIE :

Pour J.L. De Gennes (52) on ne retrouve que de façon limitée des hyperlipidémies en rapport avec un diabète franc : cliniquement et biologiquement.

Pour l'auteur, elles seraient inférieures à 20% des cas avant 40 ans, et inférieures à 35% après 40 ans.

Par contre, on retrouverait plus fréquemment des diabètes sérieux et même acido-cétosiques, insulino-dépendants sans hyperlipidémie marquée.

a) - Diabète responsable d'une hyperlipidémie

Diabète insulinoprivé ou insulino-dépendant : acido-cétose diabétique = hyperglycémie intense :

lactescence du sérum importante et contemporaine des grandes poussées d'acido-cétose et de coma diabétique.

Peut survenir à tout âge, mais se rencontre surtout chez le sujet jeune.

- Hyperchylomicronémie que l'on peut identifier par le test de GOR-DIS ou par l'électrophorèse. Formule de type I de la classification de Fredrickson = type I "acquis".

- La P H L A est effondrée.

- L'insulinothérapie corrige en quelques heures l'acido-cétose tout en entraînant un retour à la normale de la triglycéridémie et de la P H L A.

La source endogène de cette hyperlipidémie semble due à une sécrétion de triglycérides hépatiques exagérée et ce, à la faveur d'une augmentation de la lipolyse périphérique, d'où afflux d'acides gras libres allant des tissus vers le foie. La carence en insuline provoque la carence de la lipoprotéine-lipase = les chylomicrons n'auraient donc pas une origine uniquement exogène ? (52) (94) (59) (36).

Les chylomicrons pourraient également dépendre des conditions alimentaires précédant la survenue de l'acido-cétose.

Derot pose également la question : chylomicrons ou particules lipidiques ?

- Fréquence des hyperlipémies au cours du diabète insulino-dépendant :

- Au-dessus de 50 ans = 44%.

- Diabète durant depuis plus de 10 ans = 34%.

- L'ancienneté du diabète, surtout après 40 ans, semble jouer un rôle prépondérant.

En ce qui concerne le contrôle du diabète, tout mauvais contrôle entraîne une augmentation des anomalies lipidiques, et ce, dans toutes les fractions.

Inversement, un meilleur contrôle, soit par l'insuline, soit en diminuant les hydrates de carbone, provoque une nette amélioration de l'hypertriglycéridémie.

- Les études de Bagdade et Coll (8) affirment que la lipémie diabétique est d'origine exogène, dépendant des apports lipidiques.

- Deux mécanismes semblent susceptibles d'expliquer le déséquilibre lipidique de la carence insulinique =

- L'insuline est nécessaire à l'intervention de la lipoprotéine-lipase, elle-même intervenant sur la captation périphérique des triglycérides endogènes

et exogènes. La réduction de l'activité lipolytique du plasma post-héparine lors de la cétose diabétique va de pair avec un allongement de la demi-vie des lipoprotéines très légères. Cette anomalie est réparée par l'insuline (60).

- Au niveau de la cellule adipeuse, la carence en insuline, donc en glucose, stimule la lipolyse, d'où production d'acides gras libres en grande quantité. Ces acides gras libres, au niveau du foie, seront catabolisés entraînant une accumulation de radicaux acétyl. Co.A., et cela, d'autant plus que la synthèse des acides gras est bloquée :

- Soit par carence en N A D P H.
- Soit par blocage d'un facteur enzymatique.

Les radicaux acétyl. Co.A. ne peuvent tous être catabolisés dans le cycle de Krebs du fait de leur hyper-production. Ce catabolisme est alors dévié :

- Vers la cétogénèse = tendance à l'acidose.
- Vers la synthèse du cholestérol, bien que la diminution en N A D P H rende difficile le passage acétate-cholestérol.

Le fait primitif semble être le blocage du catabolisme glucidique par carence en insuline entraînant toutes les perturbations :

- En obligeant à utiliser les graisses de réserves.
- En privant l'organisme de ses transporteurs d'hydrogène, indispensables surtout à la synthèse des acides gras.

b) Diabète non acido-cétosique, insulinique :

Il y aurait une résistance plus ou moins marquée à l'insuline, endogène ou exogène, sans propension à l'acido-cétose (ex. : diabète lipoatrophique) = hyperlipidémie et lactescence du sérum à jeun.

La découverte est souvent fortuite à l'occasion d'une des manifestations cliniques communes à toutes les hyperlipidémies majeures :

- Xanthomatose éruptive.
- Lipémie rétinienne.
- Tendance à l'assoupissement, troubles digestifs, douleurs abdominales, hépatosplénomégalie.

- La lipémie peut être très importante ou parfois plus faible et se rapprochant alors du cadre des hyperlipidémies mixtes (cf. : classification de J.L. De Genes).

- En ce qui concerne l'électrophorèse des lipoprotéines : les résultats peuvent également être variables et on se retrouvera en général en présence :

- Type IV : pré-béta lipoprotéinémie franchée.

- Type V : chylomicronémie + pré-béta lipoprotéinémie =
I + IV.

- Type III : "Broad-béta" = bété-L.P. - pré-béta-L.P. =
bandes soudées.

- Type II + IV = bandes séparées = bêta-L.P. + pré-béta
L.P.

On constate que tous les faits de passage peuvent se rencontrer au gré de la lipidémie, variable d'un malade à l'autre, mais également chez un même malade : d'un contrôle à l'autre.

- Pathogénie :

= Dépendance :

[	- Exogène	=	apports alimentaires.
	- Endogène	=	état de saturation ou d'altération anatomique ou fonctionnelle du tissu adipeux.

Responsabilité alimentaire :

- Apport excessif de boissons alcoolisées ou de glucides (saccharose ou fructose).

- Parfois elle peut combiner, à l'engorgement majeur en lipides circulants endogènes, un trouble de l'épuration des graisses exogènes, ce qui peut être l'aboutissant d'une pléthore progressive acquise. Elle peut également être liée à l'apport calorique global et ce, quelque soit la qualité de la nutrition.

Le contexte pléthorique, important et fréquent, "représente le relais fondamental (et capital par sa curabilité) de la dépendance endogène de l'hyperlipidémie

commune de l'état diabétique" (52).

D'un point de vue thérapeutique, on conçoit aisément l'importance d'un régime sévèrement hypocalorique entraînant une amélioration spectaculaire des anomalies lipidiques.

Il est toutefois nécessaire de recourir aux "régimes d'épreuve d'induction ou de sevrage sélectif" afin d'identifier la susceptibilité alimentaire en cause : alcoolique, glucidique ou mixte.

● L'état diabétique franc associé à l'hyperlipidémie pourrait être la conséquence, à plus ou moins brève échéance, d'un trouble de la glycorégulation intéressant l'ensemble des tissus périphériques ou le tissu adipeux en particulier.

● Rôle des thérapeutiques antidiabétiques ou plus souvent encore des traitements eux-mêmes qui sont mal conduits, utilisant à tort l'insuline ou les anti-diabétiques oraux, négligeant les régimes. Ceci conduit irrémédiablement à l'entretien d'un diabète mal contrôlé, à la merci d'une quelconque poussée d'acido-cétose et développant plus régulièrement une hyperlipidémie bien que celle-ci ne soit pas constante.

c) Hyperlipidémie franche permettant de découvrir des troubles de la glycorégulation :

- Ce serait le cas le plus fréquent, tendant à devenir la règle.

Ces troubles de la glycorégulation ne sont pas toujours grossiers, mais discrets et limités.

De plus, ils sont pendant longtemps mobiles et en grande partie réversibles par un contrôle diététique de la lipémie.

- Les études des réponses insulinémiques par dosage radio-immunologique, ont montré de fréquentes perturbations surtout en ce qui concerne les hyperlipidémies endogènes (type IV) et les hyperlipidémies mixtes (types III et types II + IV).

- Il semble toutefois n'exister aucun enchaînement entre l'hypertriglycémie

et les troubles de la glycorégulation et inversement. La seule chose que l'on puisse avancer est qu'il existe une prédisposition à la coexistence nettement favorisée au cours des hyperlipidémies endogènes et hyperlipidémies mixtes.

4°) SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS ET HYPERTRIGLYCERIDEMIE :

A.L. Loubatières, vers la fin de la seconde guerre mondiale, expérimentait un nouveau sulfamide (le 2254 RP) et montrait que ce dernier pouvait entraîner une diminution de la glycémie, en stimulant la sécrétion d'insuline normalement sécrétée par le pancréas des animaux en expérimentation.

Le sulfamide agirait en stimulant la sécrétion et la libération d'insuline endogène responsable alors de l'hypoglycémie. L'action des sulfamides hypoglycémisants suppose donc la nécessité d'un pancréas endocrine suffisamment fonctionnel, capable encore de sécréter et de libérer de l'insuline.

En 1946, A.L. Loubatières écrivait dans sa thèse de doctorat ès sciences : "On peut songer à établir une épreuve utilisant le 2254 RP dans le but de rechercher chez le diabétique les capacités fonctionnelles insulino-sécrétoires du pancréas, comparées à celles de sujets normaux. Il est possible d'autre part, d'envisager par le même procédé le diagnostic des états diabétiques résultant d'une paresse des processus insulino-sécréteurs".

Les expérimentations réalisées par des auteurs allemands (Bander et Coll en 1956) avec un nouveau sulfamide hypoglycémiant, le D 860 ou I. butyl.3 paratolyl-sulfonylurée (Tolbutamide) ont montré que ce produit possédait bien des propriétés hypoglycémiantes et antidiabétiques.

Ce dernier agissait également en stimulant les cellules bêta des îlots de Langerhans, ce qui confirmait les travaux antérieurs de A.L. Loubatières.

Depuis, de nombreux sulfamides hypoglycémisants, beaucoup plus actifs, ont fait leur apparition, tel que le glibenclamide qui serait 400 à 500 fois plus actif que le tolbutamide.

A.L. Loubatières devait également mettre en évidence l'action bétacytotrophique des sulfamides hypoglycémiants, donc dénués de toute toxicité vis-à-vis des cellules bêta des îlots de Langerhans. L'auteur concluait même en avançant que les sulfamides hypoglycémiants pouvaient être utilisés "comme agents prophylactiques et retardataires du diabète chez les sujets prédisposés à cette affection", c'est-à-dire au cours des diabètes asymptomatiques.

L'action principale de l'insuline sécrétée par les sulfamides hypoglycémiants se ferait au niveau du foie où elle diminuerait la sécrétion hépatique du glucose, stimulant la glycogénèse hépatique.

Les sulfamides n'auraient pas une action purement insulinique, d'autant plus qu'à la longue, sous l'influence de sulfamides administrés de façon continue, on s'aperçoit que la concentration plasmatique de l'insuline s'abaisse.

- Il existe bien une stimulation immédiate de la sécrétion insulinique, de courte durée, mais pouvant se répéter à chaque stimulation. Le sulfamide sensibiliserait la cellule bêta au stimulus glucose, sensibilisation survivant à la disparition du sulfamide.

- En 1970, des auteurs américains mettaient l'accent sur le fait qu'aux doses fixes de tolbutamide les malades "cobayes" avaient une mortalité d'origine cardio-vasculaire plus élevée que les "témoins" traités uniquement par le régime seul ou l'insuline. Les sulfamides hypoglycémiants seraient-ils athérogènes ?

- En 1964, Shipp et Coll (100) rapportent la survenue d'une hyperlipémie sévère avec lipémie rétinienne et xanthomatose chez certains diabétiques traités par des sulfamides hypoglycémiants (composé de la sulfonylurée) qui toutefois, ne contrôlaient la glycémie que de façon insuffisante. Ces malades ne suivaient aucun régime particulier et ne furent soumis à aucune insulinothérapie.

- Les sulfamides hypoglycémiants, en stimulant la sécrétion d'insuline, empêchaient l'apparition de l'acido-cétose vers laquelle l'évolution aurait pu se faire. Mais, pour Boshell et Coll, les sulfamides agiraient en supprimant directement la formation hépatique des corps cétoniques.

- Avec Shipp et Coll, Bagdade et Coll, les sulfamides hypoglycémiants, tout en

préservant de l'acido-cétose, entretiennent une certaine insulïnémie qui s'avère insuffisante pour empêcher le développement d'une hyperlipidémie.

- A cela on peut ajouter, comme nous l'avons vu plus haut, que les sulfamides mal employés provoquent une augmentation de l'appétit, donc un apport accru de lipides alimentaires.

Peut-on conclure que les sulfamides hypoglycémians sont hyperlipidémiants ?

On pourrait répondre par l'affirmative en cas d'utilisation inadéquate de ces drogues.

Dans le cas contraire, au cours de diabètes légers ou de gravité moyenne et si les réserves insulïniques du pancréas dépassent les 20%, leur utilisation serait alors des plus légitime.

Ne faut-il pas relever également le fait de voir de nombreux diabétiques traités pendant de longs mois par des sulfamides hypoglycémians alors même qu'ils s'avèrent peu efficaces dans le cas précis.

N.B. : Il est à noter que les biguanides, au contraire, entraînent une diminution du poids des malades. Leur action se situerait au niveau de l'intestin où elles entraînent une réduction de la vitesse de résorption du glucose ; il en résulte une diminution de l'hyperinsulïnémie qui serait le facteur essentiel dans la constitution et le maintien de l'obésité.

De plus, on a pu montrer, in vitro, une diminution de la synthèse lipidique qui pourrait être due à une inhibition de l'oxydation directe du glucose. Les biguanides entraîneraient ainsi une diminution significative des valeurs pathologiques du cholestérol et des triglycérides.

Elles pourraient donc représenter le traitement de choix des diabétiques adipeux, combinées au régime.

5°) PROBLEME DES INTERFERENCES GLUCIDO-LIPIDIQUES
GENERATRICES D'HYPERTRIGLYCERIDEMIES :

Les hypertriglycéridémies endogènes, pléthoro, glucido, et alcool-dépendantes (type IV) et les hyperlipidémies mixtes (types III et II + IV) ont un trait commun = mauvaise tolérance aux glucides.

Dans la statistique de J.L. De Gennes (51) elles représentent les hyperlipidémies idiopathiques les plus fréquentes (et aussi les plus athérogènes).

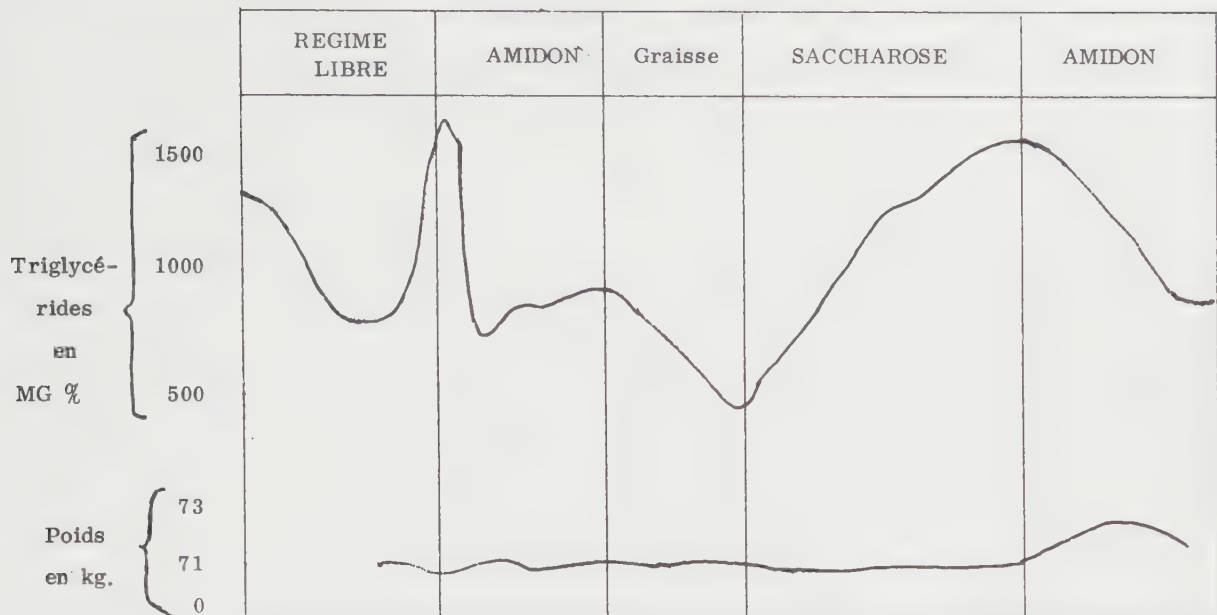
Toujours d'après cet auteur, 70% des hyperlipidémies endogènes et mixtes (types III, IV, II + IV) s'accompagneraient de troubles de la glycorégulation.

Seuls, les glucides, excédentaires quant aux besoins énergétiques, sont lipidogènes chez des sujets incapables de stocker les graisses dans le tissu adipeux (intérêt de la perte de poids).

Yudkin (116) a pu démontrer la fréquence des gros mangeurs de sucre parmi les malades non diabétiques ayant déjà présenté des accidents artériels.

Les méfaits de cette utilisation compensatrice d'hydrates de carbone sont d'autant plus graves que ces derniers sont le plus souvent du fructose ou saccharose, directement utilisables, alors que les glucides d'assimilation lente (amidon) sont moins nocifs.

Influence des différents types d'alimentation sur le profil triglycéridique (N.A. Kaufmann).



Une hyperlipidémie risque d'autant plus d'être franchement aggravée par un régime hyperglucidique qu'elle s'accompagne initialement de troubles de la glyco-régulation (courbe d'hyperglycémie provoquée normale ou diabète) ; inversement la restriction glucidique réduit nettement la triglycéridémie.

L'ABSORPTION DE SUCRES RAPIDEMENT ASSIMILABLES : provoque un pic d'hyperglycémie aigüe entraînant une décharge insulinaire, laquelle aura pour conséquence :

- du point de vue métabolique : exagération de la lipogénèse hépatique, d'où libération, augmentée de triglycérides et de cholestérol dans la circulation

- Du point de vue tissulaire : l'hyperinsulinisme est suivi d'une chute de l'insuline circulante au-dessous du seuil minimum compatible avec la bonne pénétration du glucose dans la cellule, entraînant une hypoxie tissulaire qui se prolonge et se répète constamment en fonction des apports de sucre rapidement utilisables. De tels sujets ne doivent donc utiliser que des hydrates de carbone dont l'assimilation sera plus lente (farineux, féculents,...).

6°) ROLE DE L'ALCOOL :

L'alcool provoque des décharges lipidiques importantes, le taux des lipides circulants pouvant s'élever de façon considérable en moins de 24 heures.

Il a été prouvé que même utilisé à doses minima mais répétées, l'alcool peut aggraver une hyperlipidémie qui pourrait être modérée. Pour Guy-Grand, l'alcool entraîne une augmentation des triglycérides plasmatiques par :

- Baisse de leur captation au niveau du foie et des tissus périphériques.
- Baisse de leur métabolisme.
- Augmentation de leur synthèse hépatique.

Les hyperlipoprotéïnémies induites par l'alcool entrent dans le cadre des hyper-pré-béta-lipoprotéïnémies.

L'alcool seul, absorbé à jeun, augmente la synthèse des triglycérides.

Les acides gras qui s'accumulent dans le foie sont d'origine endogène.

Lors d'une intoxication prolongée : on retrouve des acides gras ayant une composition assez-proche de celle des graisses alimentaires.

Le remplacement isocalorique des graisses par des sucres diminue l'excès lipidique.

Les acides gras ont ici une origine endogène.

7°) LIPIDES PLASMATIQUES CHEZ LE DIABETIQUE :

Les études chromatographiques (112) (99) des lipides sériques chez les diabétiques ont montré une baisse des acides gras polyinsaturés et une augmentation des acides gras mono-insaturés dans toutes les fractions : ces anomalies n'auraient aucune corrélation avec la gravité du trouble métabolique ou l'existence de complications dégénératives.

Comparativement aux perturbations marquées au niveau des triglycérides, il faut noter les taux quasi normaux du cholestérol et phospholipides.

- Cugudda et Coll (38) ont montré :

- Qu'au cours du diabète décompensé, il y aurait peu d'altération du rapport acides gras saturés, acides gras insaturés.

- Que chez un Diabétique non contrôlé ou mal contrôlé, les acides gras totaux augmentent considérablement et contiennent

41,64% d'acides gras saturés.

33,61% d'acides gras mono-insaturés.

24,76% d'acides gras poly-insaturés.

- Au niveau des triglycérides : le pourcentage en acides gras poly-insaturés était inférieur à la normale.

- Le cholestérol estérifié contenait environ 40% d'acides gras poly-insaturés (inférieur à la normale).

Le pourcentage des acides gras mono-insaturés était supérieur à la normale.

- Le contrôle du diabète (insuline et régime) entraîne une normalisation de l'hyperlipémie ainsi qu'un rétablissement du rapport acides gras saturés acides gras insaturés.

- L'hyperlipémie du diabète non contrôlé est caractérisée par une augmentation de la valeur absolue des différentes fractions, ainsi que par une variation de la répartition en acides gras. Il en ressort que ce sont surtout les fractions habituellement les plus riches en acides gras poly-insaturés, qui subissent les variations les plus caractéristiques.

Par contre les triglycérides et les A.G.L. n'ont subi que des variations peu marquées.

Pour G. W. Chance (30) à propos de 135 enfants diabétiques non traités et âgés de 10 mois à 13 ans et demi, il ressort que 77% de ces enfants présentaient une anomalie des lipoprotéines, corrigée par l'insuline et la restriction en hydrates de carbone.

Il faut toutefois retenir que tous ces enfants, en cétose plus ou moins sévère, ne présentaient pas d'anomalies lipidiques.

V - OBSERVATIONS

1°) E.G. MARGOLIN : XANTHOMA DIABETICORUM (67) :

= Xanthomes éruptifs secondaires à une hyperlipidémie :

Le Régime pauvre en graisses + insuline → restauration des lipides sanguins à la normale et disparition des lésions cutanées en un à deux mois, sans laisser de traces.

2°) GUMPEL, LIPTON en 1955 (58) :

= Homme blanc de 31 ans : hospitalisé le 31/11/1954.

- 4 mois auparavant : polydipsie + polyurie

perte de poids en dépit d'un bon appétit.

- 1 mois avant l'hospitalisation : discrète éruption papuleuse au niveau des coudes. Les lésions vont en augmentant en nombre et en taille et gagnent les genoux et les bras.

- Antécédents familiaux : R.A.S.

- Examen physique :

- très bon aspect général.

Général :

- TA : 130/50

- Foie déborde de 4 centimètres.

- Par ailleurs : R.A.S.

Cutané : nombreux petits nodules jaunâtres au niveau des fesses, à la face postérieure des cuisses, et au niveau des faces d'extension des coudes et des genoux. Diamètre : 1 à 3 millimètres,

- halo-inflammatoire : fréquent,

- dures, fermes,

- intervalles de peau saine.

Biologie : - Urines : sucre : + + + + ; acétone : + +
 - Sérum lactescent
 - Cholestérol total : 7,40 g.

Après une semaine de traitement : lipides totaux : 29,70 g.

Dès son admission :

- Régime à 1800 calories : Hydrates de carbone : 180g
 Protides : 80g
 Lipides : 80g
- Insuline : prescrite avec un maximum de 30 u/24 heures, et, une se-
maine plus tard, 20u de N.P.H. insuline par jour.

En 72 heures : acétone négatif au niveau des urines.

En deux semaines :

- glycosurie est corrigée,
- glycémie revient à la normale,
- sérum non lipémique,
- xanthome régressent;
- cholestérol : 7,40g à 2,85g.

Biopsie cutanée : à la 1ère semaine : cellules spumeuses entourées d'une zone inflammatoire.

Biopsie hépatique (même époque) : surcharge graisseuse du foie.

7 semaines après son admission :

- Les xanthomes cutanés ont complètement disparu.
- Biopsie hépatique : réduction considérable de l'infiltration graisseuse.
- La survenue de réactions à l'insuline ayant pour conséquence un contrôle du diabète uniquement avec le régime, sera couronné de succès. La réduction im

portante des graisses n'est pas nécessaire comme le préconisaient Margolin et Bierman.

3°) F. GANEM, H.O. SPEZIALE : 1959 (49)

= Homme de 51 ans, vu pour la 1ère fois le 27/10/1956 : poids : 108kg.

- Antécédents familiaux : pas de diabétique connu dans la famille.
- Antécédents personnels : depuis 3 ans environ : troubles hépatiques ;

Il y a environ un an : cholecystite traitée par antibiotiques avec succès.

Depuis : perte de poids.

- Maladie actuelle : le malade a toujours eu un bon appétit.

6 mois auparavant : prurit en diverses parties du corps, sans lésions cutanées.

A cette époque : le malade boit davantage.

Au cours du dernier mois : nombreuses lésions papuleuses, arrondies, dures, jaunâtres, entourées de halo rougeâtre, non prurigineuses, localisées aux coudes, genoux et face postérieure des cuisses et aux fesses.

Actuellement : 27/10/1956.

- Poids : 98 kg pour 1m 75.
- TA : 155/90.
- Foie déborde de 3 travers de doigts : indolore.
- Peau : éruption disséminée et d'aspect mono-morphe, constituée de papules arrondies de 2 à 3 mm, 5 mm au maximum, non confluentes, rougeâtres à la périphérie et jaunâtres au centre.

Non prurigineuses.

Localisées à la face postérieure des cuisses, aux fesses, coudes et faces postérieures des avant-bras et des genoux.

LABORATOIRE :

27-10-56 : glycémie : 2,20 g.

glycosurie : + + +.

28-10-56 : début du traitement par le régime :

- Hydrates de carbone : 189 g.

- Protides : 90 g.

- Lipides : 93 g.

31-10-56 : glycémie : 2,46 g.

urines : pas de glucose ni d'acétone.

1-11-56 : Examen ophtalmo. = pas de rétinopathie diabétique.

Cholestérolémie : 6,94 g.

7-11-56 : Le malade se sent mieux, a moins soif.

Les lésions cutanées ne se sont pas améliorées.

13-11-56 : Biopsie d'une lésion papuleuse au niveau coude gauche : épiderme atrophique.

Derme : infiltrat d'éléments cellulaires dont certains présentent un cytoplasme complètement vacuolisé et d'autres, un début de vacuolation.

= A peu près l'aspect de "xanthomes en formation".

16-11-56 : Glycémie : 1,60 g.

Urines : pas d'albumine, ni de sucre.

19-11-56 : Les lésions cutanées commencent à s'aplanir tandis que les plus petites ont disparu.

ECG : pas d'anomalies.

22-11-56 : Cholestérolémie : 3,80 g.

25-11-56 : Beaucoup de lésions cutanées ont disparu laissant quelques tâches

Foie déborde de 1 travers de doigts (3 au début).

7-12-56 : Glycémie : 1,20 g.

Urines : pas de sucre ni d'acétone.

15-12-56 : Les lésions des coudes et genoux ont disparu.

10- 3-57 : Glycémie : 1,40 g.

Pas de glycosurie.

Il ne reste aucun vestige des xanthomes.

Actuellement, le malade ne suit pas rigoureusement son régime. son poids res-

te stationnaire, et les lésions cutanées n'ont pas reparu.

4-5-58 : Le malade se porte bien jusqu'à cette date.

En décembre 1957 · Glycémie = 1 g.

Urines = pas de sucre.

3-5-58 : - Glycémie = 1 g.

- Urines normales.

- Cholestérolémie = 1,67 g.

- Pas de lésion xanthomateuse.

4°) XANTHOMATOSE ERUPTIVE AIGUE (55).

1) Homme de 42 ans : examen de routine en 1960 ne montrant qu'une obésité.

Le sujet se considère en bonne santé.

Famille = pas de parents diabétiques connus.

Glycémie

post- = 0,93 g.
prandiale

Urines = traces de sucre.

2) Un an plus tard = prise de poids.

Glycémie post-prandiale = 1,11 g.

Cholestérol = 2,48 g.

3) Juin 1962 : Le sujet semble toujours en "bonne santé".

Cholestérol = 1,55 g.

Glycémie post-prandiale = 1,14 g.

Glycosurie = négative.

Tests hépatiques normaux.

4) 6 mois plus tard = "Rash" non prurigineux au niveau des bras, genoux, épaules.

Bon état général.

5) 2 mois plus tard = éruption s'est aggravée, perte de poids de 20 kgs.

Fatigue excessive, pas de douleurs abdominales.

Foie déborde de 6 centimètres.

Pas de lipémie rétinienne.

Examen cutané = pigmentation jaunâtre des paumes et plantes.

Nombreux petits nodules ou points saumonés sur les faces d'extension des coudes.

Tests hépatiques perturbés.

Le malade est alors hospitalisé pour traitement du diabète.

Régime à 1500 calories - Hydrates de carbone = 150 g.

- Protéines = 70 g.

- Lipides = 70 g.

Insuline N.P.H. = 40u/jour.

En 14 jours, le sérum n'est plus aussi grossièrement lipémique.

6) 3 mois après l'instauration du traitement, la xanthomatose a complètement disparu. Les doses d'insuline sont alors abaissées à 10u/jour.

Le foie est moins palpable.

7) Quelques mois plus tard :

- Glycémie normale.

- La lipémie augmente à nouveau et l'adaptation des doses d'insuline ramène en 7 semaines le taux des lipides à la normale.

CONCLUSION : Régime + Insuline assurent la correction de la lipémie, des Xanthomes, et de la glycémie. Il est à noter que le régime n'était pas pauvre en graisses.

5°) SCHIFF et SOUKIN : XANTHOMES ERUPTIFS DIABETIQUES (98) :

= Homme de 41 ans présentant depuis 6 mois une éruption localisée à la poitrine, bras, avant-bras, épaules, jambes.

- Polyurie contemporaine de l'éruption.
- Mère diabétique, décédée quelques années plus tôt.
- L'éruption est faite de papules + nodules : fermes et entourés d'une aréole érythémateuse.

Diagnostic : Xanthomes éruptifs secondaires au diabète sucré, lequel est confirmé par :

- Glycosurie.
- Hyperglycémie.
- Test de tolérance au glucose.
- Poids : 120 kgs.
- Glycémie post-prandiale : 2,86 g.
- Cholestérol : 3,68 g.
- Lipides.T. : 28,60 g.

Traitement : - Tolbutamide
 - Régime

En 10 semaines, le malade perd 20 kgs.

glycémie à jeun : 0,79 g.

Lipides T. : 9,89 g.

Les doses de tolbutamide sont diminuées et la dermatose disparaît complètement.

6°) J. MIROUZE et A. ORSETTI (79) :

1) Cas d'un jeune garçon de 14 ans, chez qui, à la faveur d'un examen urinaire familial (père diabétique) sont découverts les premiers symptômes d'un diabète sucré.

1962 : - Glycosurie à 40, 50 g / jour, bon état général.
 - L'insulinothérapie proposée est refusée par le malade.

1963 : Malade revu en céto-acidose et l'insulinothérapie est mise en train.

- Protéinurie : 4,50 g / jour.
- Lipides totaux : 25 g.
- Cholestérol : 5,50 g.
- Xanthomatose cutanée disséminée.

Sous insulinothérapie, tous les symptômes régressent en quelques jours.

- Les xanthomes disparaissent.
- La protéinurie n'existe plus.
- La lipidémie et la cholestérolémie deviennent normales.

2) Cas d'une dame qui se sait diabétique depuis l'âge de 18 ans :

Il s'agit d'un diabète sucré grave insulino-dépendant.

Hyperlipémie, xanthomes éruptifs, crises douloureuses abdominales, hépatosplénomégalie et lipémie rétinienne sont retrouvés chez cette malade.

On décèle également une protéinurie, tandis que le taux des lipides totaux oscille entre 40 et 139 g/litre, celui du cholestérol, entre 7 à 16 g/litre.

Il s'agit d'une hypertriglycémie.

7°) A.BAZEX et COLL : HYPERLIPOPROTEINEMIE TYPE
IV CHEZ UNE DIABETIQUE .

- 1970 : une jeune-fille de 31 ans présente, au début octobre 1970, une éruption survenue brutalement, à type de xanthomes éruptifs prédominants au niveau des membres. Aucun phénomène prurigineux. L'anatomopathologie confirme le diagnostic de xanthomes éruptifs.

- Ce diagnostic de xanthomes éruptifs évoque une augmentation très élevée du taux de triglycérides sanguins.

- Sérum lactescent :

- Lipides totaux : 72 g/pour mille.
- Triglycérides : 62 g pour mille.
- Cholestérol : 7 g pour mille.

- Lipidogramme :
 - Chylomicrons : 1,5 %
 - Béta lipoprotéines : 12,2 %
 - Pré-béta L.P. : 80 %
 - Alpha-lipoprotéines : 6 %.

Il s'agit donc d'une hyperprébétalipoprotéïnémie, entrant dans le type IV de la classification de Fredrickson et l'on peut éliminer le seul autre type d'hyperlipoprotéïnémie pouvant s'accompagner d'hypertriglycéridémie, l'hyperchylomycronémie que Fredrickson range dans le Type I. Quant au type III, il ne peut être envisagé puisque le taux des triglycérides est 5 fois plus élevé que le taux de cholestérol :

- Glycémie : 2,10 g.
- Glycosurie : 40 g/L.

CONCLUSION :

- Hypertriglycéridémie type IV secondaire au diabète puisque l'on peut éliminer les autres causes d'hypertriglycéridémie = hypothyroïdie, myélome, alcoolémie, hypercalcémie idiopathique.
- Antécédents : pas d'hypertriglycéridémie, ce qui élimine une forme familiale.

8°) A. BAZEX et COLL : XANTHOMES ERUPTIFS ET DIABETE : XANTHOMATOSE TYPE III (15) :

- Homme âgé de 59 ans : il y a 3 ans, à l'occasion d'un épisode de dyspnée, asthénie, soif intense, est découvert un diabète (qui sera mal équilibré avec un à deux comprimés par jour de glucidorol). Parallèlement, est mise en évidence une hyperlipémie traitée de façon épisodique par lipavlon.

- 1er septembre 1970
- Lipides totaux = 29 g.
 - Triglycérides = 15 g. et sérum lactescent = +++
 - Cholestérol = 3,82 g.
 - Glycémie = 1,12 g.

Le 12 septembre 1970, après traitement par lipavlon :

- Lipides totaux = 9 g.
- Triglycérides = 4 g et sérum clair.
- Cholestérol = 2,73 g.

Mai 1972 : apparition de xanthomes éruptifs qui sont disséminés sans ordre sur l'ensemble des téguments, de couleur jaunâtre, de consistance très dure, taille variable (tête d'épingle-pois) et s'accompagnant de prurit. Obésité notable, terrain éthylique, syndrome dépressif traité par neuroleptiques.

20 Mai 1972 : examens biologiques

- Lipides totaux = 40 g.
- Cholestérol = 10 g.
- Triglycérides = 18 g. avec sérum lactescent.
- Electrophorèse alpha et pré-alpha-lipoprotéines = 8 %
Béta et pré-béta L.P. = 92%.
- Glycémie = 2,80 g.

CONCLUSIONS

Il s'agit d'une hyperlipoprotéinémie mixte associant une hypertriglycéridémie, une hyperbétalipoprotéinémie et une hypercholestérolémie, soit un type III.

Deux causes possibles à cette xanthomatose non familiale :

1°) Origine alimentaire : alimentation trop riche en lipides, hydrates de carbone, alcool, chez ce malade obèse et éthylique.

2°) Le diabète, bien qu'il soit difficile de préciser ici si le diabète est antérieur à l'hyperlipémie.

- De toute façon, l'hyperlipémie peut s'accompagner de troubles du métabolisme des hydrates de carbone et, parallèlement, un diabète authentique peut s'accompagner d'hyperlipémie.

VI - ETUDE DES XANTHOMES "DIABETIQUES"

- A - CLINIQUE

- En dehors des rares cas, publiés dans la littérature de Xanthomes tubéreux ou plans chez des diabétiques (en rapport avec une hypercholestérolémie marquée.), il s'agit le plus souvent de Xanthomes éruptifs classiques, reflets de l'hyperlipidémie.

- Les véritables xanthomes diabétiques se rencontrent donc plus rarement de nos jours. Ils ne représentent alors que la traduction d'un diabète céto-acidotique avec hyperchylomicronémie (endogène ou exogène) = type I.

En dehors de la cétose diabétique, les xanthomes ne se rencontreront qu'au cours de diabètes évoluant depuis longtemps, mal équilibrés ou "bénéficiant" d'une thérapeutique inadéquate.

- Au cours de ces diabètes, pourra se développer une hypertriglycémie le plus souvent induite par les hydrates de carbone : type IV de la classification de Fredrickson : hyperpréβétalipoprotéinémie.

Les xanthomes "diabétiques" se rencontreraient également au cours des hyperlipidémies mixtes (types III et II + IV) qui, pour De Gennes, seraient de plus en plus fréquentes.

- Nous ne reviendrons pas sur l'étude clinique des Xanthomes éruptifs ou autres, déjà réalisée dans un chapitre précédent.

En effet, au cours du diabète, ces xanthomes sont en tous points identiques,

dans leurs aspects comme dans leurs localisations. Certains auteurs ont rapporté leur caractère plus volontiers prurigineux.

- F. Hatch assure que le type du xanthôme est relatif à la durée et au degré de l'hyperlipidémie.

Les xanthomes éruptifs surviendraient au cours de la phase ascendante de l'augmentation de la lipémie, tandis que les xanthomes tubéreux en seraient la manifestation chronique.

Cette hypothèse ne concorderait pas avec le caractère fugace des xanthomes éruptifs, apparaissant brutalement et pouvant disparaître sans laisser de traces, en dehors de macules brunâtres qui s'effaceront à la longue.

En effet l'éruption suit les variations de la lipémie, elle-même dépendant du diabète ou des troubles de la glycorégulation.

Leur traitement, c'est-à-dire en fait, leur disparition, dépendra donc de la qualité du traitement anti-diabétique ou hypolipidémique.

Donc cliniquement, on rencontrera au cours du diabète (et surtout s'il est acido-cétosique) presque exclusivement des xanthomes du type éruptif.

Cette affirmation se base sur l'étude d'une vingtaine d'observations tirées de la littérature, et dont, seules, quelques unes sont rapportées dans le chapitre précédent.

B - HISTOLOGIE - HISTOCHIMIE

1°) La peau du diabétique :

Les études histochimiques réalisées par Cottenot (35) sur la peau des diabétiques ont fait apparaître une métachromasie diffuse du derme superficiel et moyen, accompagnée de modifications des mastocytes et de condensation des faisceaux collagènes. Autant d'aspects qui sembleraient traduire une augmentation des mucopolysaccharides et une altération de leur utilisation

En ce qui concerne l'épiderme, l'activité enzymatique serait plus importante. On a également observé une augmentation des masto-

cytes retrouvée au niveau du derme superficiel serait d'autant plus importante que le diabète est sévère ou incorrectement traité.

Au niveau des capillaires il existe un épaissement des membranes basales, phénomène constant et précoce. Il a été démontré (101) que la microangiopathie diabétique pouvait apparaître en l'absence même de perturbations diabétiques évidentes.

De là, à conclure que la mesure de la membrane basale du capillaire musculaire pouvait offrir un moyen objectif et indépendant (101) d'évaluer et même de diagnostiquer le diabète et la microangiopathie diabétique.

H. Bouissou et Coll (25) ont également montré que chez le diabétique, l'examen du tissu conjonctif sous-épidermique révèle des altérations précoces au niveau des cellules, des fibres collagènes et élastiques cutanées.

Les biopsies cutanées pratiquées chez des malades jeunes (moins de 45 ans) et diabétiques ont montré une atteinte très marquée, toutes les peaux étant du type II ou III : en effet dans la zone sous-épidermique, les fibres élastiques disparaissent, le tissu collagène devient grenu, la substance fondamentale plus abondante. Il se constitue ainsi une bande désertique et homogène d'épaisseur variable, classée en types I, II et III suivant le degré d'atteinte. Le type O = peau normale.

D'après H. Bouissou, M.Th. Pieraggi, M. Julian, I. Pen-
daries, G. Roquefort (25).

D'après H. Bouissou, M. Th Pieraggi, M. Julian, I. Pendaries, G. Roquefort (25).

	Type cutané	O	I	II	III
- <u>Sujets</u> <u>Normaux</u>	46 sujets de moins de 45 ans	20	19	6	1
	% de peaux normales et de peaux lésées	84,7 %		15,3 %	
- <u>Sujets</u> <u>diabétiques</u>	45 sujets de moins de 41 ans	1	9	22	13
	% de peaux normales et de peaux lésées	22,3 %		77,7 %	

Il existe une inversion des pourcentages des peaux normales et pathologiques chez les diabétiques par rapport aux sujets normaux.

L'étude des dosages des lipides cutanés (26) a montré que la teneur en lipides, phospholipides et stérols totaux, ne varie pas de façon notable avec l'âge des sujets dont le type cutané correspond aux types O ou I = peaux pratiquement normales.

Par contre, lorsque l'on considère des types cutanés II ou III, les variations des lipides cutanés deviennent significatives.

Le dosage des lipides cutanés pourrait donc servir de test d'orientation diagnostique pour établir le degré d'atteinte athéromateuse.

2°) La peau au cours des hyperlipémies : histochimie.

Les études réalisées, à propos d'un type IV de Fredrickson,

sur les constituants lipidiques dermiques (9), ont montré qu'il existait une surcharge lipidique importante au niveau des capillaires des zones papillaires dermiques.

Cette surcharge porte surtout sur les triglycérides neutres localisés dans l'endothélium vasculaire, les macrophages péri-vasculaires ainsi qu'au niveau des espaces inter-cellulaires. Surcharge, également marquée, en phospholipides et surtout en lécithines, localisée dans les histocytes périphériques. Il n'existe par contre pas de surcharge importante en cholestérol. L'ultra-structure met en évidence la destruction des parois vasculaires des capillaires et artérioles terminales.

3°) Histologie des xanthomes diabétiques

Les xanthomes diabétiques, comme nous l'avons déjà vu, sont le plus souvent du type papulo-éruptif, dont nous avons étudié dans un chapitre précédent la structure histologique.

Chez le diabétique, les lésions sont du même type, avec réaction inflammatoire marquée, cellules spumeuses en plus ou moins grande abondance suivant les auteurs.

Mais ce qui est plus intéressant, c'est la composition lipidique de tels xanthomes où le cholestérol ne représenterait que 16 % des lipides présents (113).

4°) Composition lipidique des xanthomes :

On a pu montrer que les lipides contenus dans les xanthomes pouvaient être, pour les uns, d'origine plasmatique (triglycérides des chylomicrons) tandis que pour d'autres, ils seraient synthétisés par les macrophages (surtout les phospho-lipides et acides gras), tout au moins en partie (114).

Parker, Bagdade (84), puis Baes, Van Gant et Pries (7) ont montré que les xanthomes éruptifs contiennent plus d'acides gras libres et de triglycérides et moins d'esters du cholestérol, que les xanthomes tendineux ou tubéreux. Les auteurs démontraient que la composition lipidique (acides gras libres et triglycérides) était la même dans le sang et au niveau des lésions xanthomateuses elles-mêmes.

- Parker, Bagdade et Coll (84) : Les triglycérides constituent la majeure partie des lipides trouvés dans les xanthomes au cours de leur apparition et proviennent surtout des chylomicrons circulants. Les triglycérides ainsi transportés s'accumulent dans les macrophages et les cellules périthéliales qui se transformeront en cellules spumeuses. De plus, les études des tracés radio-isotopiques ont démontré l'origine plasmatique des lipoprotéines retrouvées dans les lésions cutanées.

Les gouttelettes lipidiques sont composées de chylomicrons riches en triglycérides et correspondent à un taux très élevé de triglycérides plasmatiques.

L'épreuve thérapeutique, permettant une réduction de la chylomicronémie, entraîne une amélioration des xanthomes.

- Microscopie électronique :

L'étude des capillaires dermiques au niveau des xanthomes diabétiques révélerait la présence d'agrégats de gouttelettes extra-cellulaires dans la basale de la paroi vasculaire, ainsi qu'à l'extérieur dans l'espace péri-vasculaire, le plus souvent à proximité des cellules spumeuses péri-vasculaires.

Les gouttelettes sont variables dans leur taille, mais de diamètre moyen, de l'ordre de $2000 \text{ \AA}$ plus ou moins 1000.

Au niveau des parois capillaires, elles ressembleraient aux chylomicrons isolés de la circulation.

La majorité des cellules à cytoplasme vacuolisé représentent des macrophages avec leurs microvillosités en doigt de gant sur la surface cellulaire et leur manque de membrane.

Les vacuoles contiennent un matériel homogène : lipides ou résidus lipidiques.

En ce qui concerne les xanthomes en voie de résolution, on constate que les vacuoles lipidiques semblent avoir perdu leur matériel homogène cytoplasmique, qu'il existe des plicatures et même un affaissement des membranes vacuolaires.

Les gouttelettes extra-cellulaires de la basale des capillaires ne se voient plus quand la lésion xanthomateuse est en régression.

Pour Parker, Bagdade et Coll (84), les dépôts lipidiques provenant de la circulation, bien que d'une importance fondamentale, sont loin d'être qu'un simple dépôt inerte. En effet un certain nombre de lipides sont synthétisés localement.

Les études ultra-structurales des xanthomes éruptifs diabétiques ont montré que les lipides traversaient les parois vasculaires, sous forme de chylomicrons le plus souvent, mais également sous forme de pré-béta-lipoprotéines (gouttelettes d'environ 200 à 1000 Å).

De plus, un certain nombre de travaux ont montré que les phospholipides sont synthétisés par les cellules spumeuses macrophagiques. Ce serait en réponse à l'afflux des triglycérides ou cholestérol.

Répartition des Acides gras au niveau des xanthomes comparativement à celle du plasma et chylomicron : (8)

- a) : Le cholestérol Estérifié : contient moins d'acide linoléique (18 : 2) et plus d'acide oléique (18 : 1) et d'acides gras à longue chaîne (supérieur à 20 : 0) que dans le plasma et les chylomicrons.
- b) : Les Acides Gras libres des xanthomes contiennent relativement plus d'Acide stéarique (18 : 0) et d'Acide palmitoléique (16 : 1) que ceux du plasma.
- c) : Les Phospholipides des xanthomes contiennent moins d'acide linoléique (18 : 2) que ceux du plasma.

- d) : Les triglycérides des xanthomes ont relativement la même composition en acides gras que les triglycérides des chylomicrons ou du plasma.

EN RESUME :

- Les examens en microscopie électronique, les études histochimiques et l'analyse des lipides au niveau des xanthomes, ont mis en évidence l'origine lipoprotéique des lipides accumulés dans les lésions, les pré-béta-lipoprotéines ainsi que les chylomicrons circulants y contribuant de façon significative.
- Les triglycérides constituent la majeure partie des lipides retrouvés dans les xanthomes en cours de formation. Mais les triglycérides se mobilisant plus rapidement que le cholestérol, il peut arriver qu'en cours de résolution les lésions puissent paraître plus riches en cholestérol.
- Les pourcentages en acides gras des triglycérides (surtout en acides palmitique et oléique) sont identiques au niveau des xanthomes, du plasma et des chylomicrons, alors que la distribution des acides gras du cholestérol estérifié, acides gras libres et phospholipides au niveau des xanthomes est différente de celle retrouvée dans le plasma et les chylomicrons.
- Les xanthomes au cours du diabète apparaissent et régressent suivant l'élévation et la diminution des lipides plasmatiques, que cette diminution soit d'origine thérapeutique ou non.

VII - TRAITEMENT DES XANTHOMES "DIABETIQUES"

Traiter les xanthomes "diabétiques" consiste à traiter le diabète.

L'hyperlipidémie, à l'origine de l'apparition des xanthomes, ne semble pas toujours secondaire à un diabète franc, mais pourrait être la conséquence, ou la cause, pour certains, d'un trouble de la glycorégulation, tare génétique se transmettant sur le mode autosomique récessif ou dominant et pouvant répondre à un véritable état "para-diabétique".

Avant l'instauration de toute thérapeutique, il faut toujours avoir à l'esprit :

- Que la grande majorité des hyperlipidémies (en dehors de l'hyperchylomicronémie exogène) tolèrent très bien les graisses d'origine alimentaire, les acides gras polyinsaturés étant les mieux acceptés.

- Qu'en ce qui concerne les hyperlipidémies mixtes et les hyperpré-béta-lipoprotéïnémies, il faut toujours commencer par un régime alimentaire hypo ou normo-calorique, la restriction principale se faisant aux dépens des sucres et principalement des sucres à absorption rapide.

Dans ces cas, les régimes hypolipidiques majeurs ne sont pas indiqués, la seule restriction n'étant que qualitative.

1°) Xanthomes au cours de diabètes céto-acidosiques =

"Lipémie" diabétique = diabète insulino-dépendant :

Les xanthomes apparaissant dans de telles circonstances se rencontrent de plus en plus rarement.

Ils se voient parfois au cours de comas diabétiques, où l'insulinothérapie amène la réduction de l'acido-cétose, de la lipémie et des xanthomes.

L'adjonction d'un régime où les graisses ne sont représentées que par des

acides gras à chaîne moyenne (C 8 et C 10), serait d'un grand profit

L'équilibre du diabète obtenu sous insulinothérapie, on constate une régression complète et durable de l'hyperlipémie diabétique.

2°) Xanthomes au cours du diabète non acido-cétosique

Seule la classification de l'hyperlipidémie, après avoir pratiqué un bilan lipidique complet, permettra d'orienter la thérapeutique. Il s'agit le plus souvent d'un diabète connu, insulino-dépendant ou non, mais mal ou insuffisamment contrôlé.

L'existence d'un potentiel insulinique, endogène ou exogène, empêche l'acido-cétose de se développer mais ne peut empêcher l'apparition d'une hyperlipidémie dont la découverte est souvent fortuite.

Cela amènera souvent la révélation d'un diabète jusque-là méconnu.

Il ne faut pas oublier pour autant que le diabète et les hyperlipidémies peuvent avoir des étiologies différentes, et le traitement de l'un ne doit pas être nécessairement celui de l'autre

3°) Le bilan lipidique peut nous mettre en présence de pratiquement tous les types électrophorétiques, en dehors du type II de Fredrickson :

Classiquement, il s'agit le plus souvent de type I (= hyperchylomicronémie) et de type IV (hyper-pré-béta-lipoprotéïnémie, induite par les hydrates de carbone), mais pour J.L. De Gennes, les formes mixtes (types III et II + IV) seraient les plus fréquemment rencontrées.

4°) Quoiqu'il en soit, le traitement adéquat du diabète, des troubles de la glycorégulation, le bon contrôle d'un diabète amèneront une réduction de l'hyperlipidémie et par là même la disparition des xanthomes : plus ou moins longue échéance.

a) LE REGIME = REGLES HYGIENO-DIETETIQUES :

- hypo-calorique en cas de diabète pléthorique.
- normocalorique si le poids est relativement normal.
- Bienfaits de l'exercice physique.
- Multiplication des repas de petit volume (3 à 5 par jour) assurant une insulémie constante.
- Réduction des glucides : 20 à 30% de la ration et à base d'hydrates de carbone d'absorption lente (farineux, féculents) qui ne sollicitent pas la réaction insulinique de façon brutale. Ils évitent une lipidogénèse excessive et une hypoglycémie insulinique.
- Le sccharose serait l'accusé principal au banc des sucres à absorption trop rapide.
- Suppression des boissons alcoolisées, même à doses réputées "décentes".
- Obtention d'une réduction pondérale.
- Quant à la ration lipidique, elle peut rester normale quantitativement (environ 30 à 40%) mais qualitativement on aura toujours intérêt à amener le rapport graisses polyinsaturées, graisses saturées, entre 1 et 3.

- QUELQUES REGLES DIETETIQUES -

1°) QUANTITATIVEMENT :

Tout excès pondéral doit être corrigé, ce qui permettra, dans près de 40 % des cas, de normaliser le bilan lipidique.

Il faut toutefois tenir compte d'un certain nombre de facteurs :

- Morphologie générale.
- Age, besoins de croissance des enfants et adolescents.
- Facteurs hormonaux chez la femme, sans oublier le rôle des anticonceptionnels.
- Régime alimentaire habituel.
- Dépenses caloriques journalières.

Schématiquement, on peut dire que :

- L'obèse doit maigrir.
- Le sujet normal doit le rester.

2°) QUALITATIVEMENT :

a) Les sucres :

La quasi totalité des sucres autorisés sera représentée par des hydrates de carbone d'absorption lente : farineux, féculents.

Pour M. APFELBAUM :

- Absence de sucre ou presque dans :

Viandes, jambons, charcuterie, poissons, oeufs, beurre, huile, sel, saindoux, margarine.

- Sucre à absorption rapide :

	pour 100 g
Sucre (blanc, de canne, marron, "naturel", etc...)	99 - 100
Miel	75
Chocolat	65
Confiture	60
Dattes, figues, pruneauxsecs, abricots secs	65 - 75

- Sucres à absorption lente :

Pain : baguette, ficelle, pain complet, etc	45 à 55
Une biscotte	75
Un biscuit sec	75
Pommes de terre	20
Riz (cru)	75
Pâtes (crues)	75
Légumes secs crus	60
Légumes verts	3

- Boissons :

Vins "secs"	environ 20 g de sucre/litre
Cidre	35 " "
Bière	45 " "

Variétés "douces" = plus sucrées et plus riches en calories pour un même degré alcoolique.

b) Lipides :

Le rapport entre les graisses désaturées et les graisses saturées doit être compris entre 1 et 3.

donc [- Réduire ou supprimer les graisses alimentaires saturées.
- Substituer des graisses polyinsaturées.

- Teneur moyenne en acides gras des principales graisses alimentaires (57).

GRAISSES Alimentaires	Saturée % total	ACIDES GRAS				
		Insaturée % total	Mono- Insatur. C 18:1 Acide oléique	Polyinsaturée		
				C 18:2 Acide linoléi- que	C 18:3 Acide linolé- nique	C 20:4 Acide arachi- donique
Huile de noix	8	92	16	65	10	0,5
H. tournesol	11	89	26	61	1	0,5
H. de maïs	13	87	29	55	2	0,5
H. de soja	13	87	24	53	7	0,5
H. d'arachide	12	88	65	22	0	0,5
H. d'olive	13	87	77	8	1	0,5
H. de coton	26	74	23	48	0,5	0,5
Graisse boeuf	49	51	44	3	1	
G. de porc	44	56	48	6		
G. de poulet	33	67	40	22		
Beurre	60	40	29	4	3	

En France, les margarines doivent contenir environ 7% d'a-
cide linoléique.

A l'étranger, certaines margarines n'en contiennent que 2%.
PLANTA en contiendrait 15%.

En ce qui concerne le beurre, il n'est pas interdit d'en user
de façon modérée : moins de 15 g par jour et consommé cru.

Les effets des différentes graisses seraient indépendants du changement de
poids corporel, de l'apport calorique, du contenu en protéines et en vitamines

du régime.

Bien que le cholestérol sérique ne soit pas directement en relation avec l'apport alimentaire, il semblerait qu'il soit néanmoins utile de diminuer ou d'exclure les aliments riches en cholestérol.

c) L'alcool :

Doit toujours être déconseillé, même à petites doses répétées et réputées "décentes".

Surtout en cas d'hypertriglycéridémie alcoolodépendante.

- EXEMPLES DE REGIME -

1) Régime du type IV :

= Hypocalorique (1000 calories) en cas d'obésité.

AUTORISE :

- Lait écrémé : 50 g.
- Viande maigre : cheval, veau, poulet, lapin)
) 150 g.
- Poisson maigre : raie, sole, merlan)
- Pomme de terre : 200 g.
- Légumes verts : carottes, petits pois, navets, salade
 400 g.
- Huiles végétales : maïs, tournesol, soja, pépin de raisin,
 noix : 4 cuillères à soupe.
- Une biscotte : 3 g.
- Fruits frais : 200 g.
- Eau à volonté, thé et tisanes avec édulcorant, citron, épices, café, moutarde, vinaigre, sel.

RECOMMANDE :

- Ne jamais cuire les graisses.
- Griller les viandes.

INTERDIRE :

- Sucres raffinés, bonbons, chocolats, confiture.
- Pâtisserie, glaces, crèmes.
- Viandes grasses et poissons gras.
- Graisses animales.
- Fritures.
- Alcool, vin, bière.
- Tabac.

2) Exemple de menu à environ 2300 calories.

- Petit déjeuner

- 100 g de lait + café ou thé + édulcorant.
- 50 g de pain.
- 10 g de beurre.

- Déjeuner :

- Crudités.
- Beefsteack : 100 g.
- Légumes verts.
- Beurre : 10 g.
- Pain : 50 g.
- Un yaourt.

- Dîner :

- Potage de légumes.
- Une sole + haricots verts
- Fromage : 25 g.
- Pain : 100 g.

Boissons : eau, thé, tisane, café (plus ou moins).

Epices, moutarde, vinaigre, sel : autorisés.

b) THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE :

Elle n'interviendra qu'en dernier ressort, après avoir tout tenté avec la diététique, et uniquement quand cette dernière s'avère insuffisante à régler les troubles de la glycorégulation.

1) Les normolipémiants : on retiendra surtout :

- L'acide nicotinique :

mais en tenant compte du fait que, pour certains auteurs, l'acide nicotinique pourrait favoriser le diabète. Pour CARLSON, le diabète représente la seule contre-indication à l'emploi de ce médicament.

- La D. Thyroxine.

- La Cholestyramine.

- Le Clofibrate : qui semble être le chef de file de cette gamme de médicaments.

2) Thérapeutiques anti-diabétiques pures :

- L'insuline :

Les diabétologues préconisent à nouveau un traitement par injections multiples d'insuline ordinaire avant les repas et d'insuline intermédiaire pour la nuit.

- Hypoglycémiants de synthèse (diabète sans cétose) =

- Sulfamides hypoglycémiants : sont accusés de favoriser l'apparition d'hypertriglycémie.

En fait, ils sont souvent utilisés à tort et de façon abusive.

- Biguanides : auraient l'avantage d'entraîner une diminution significative des valeurs pathologiques du cholestérol et des triglycérides, à laquelle s'ajoute un certain effet anorexiant.

c) Perspectives récentes :

Afin d'améliorer le contrôle du diabète et ainsi la vie des malades, les recherches actuelles semblent emprunter trois nouvelles voies :

- Correction du défaut, hypothétique, affectant les cellules

béta.

- Transplantation des cellules béta, actuellement pratiqué chez l'animal.

- Moyens mécaniques pour libérer l'insuline, réalisant un véritable "pancréas artificiel" par :

- Emploi d'électrode à catalyse par métal sensible au glucose, capable de l'oxyder et de produire un courant proportionnel à la stimulation.

- Utilisation de glucose-oxydase couplée à une électrode à oxygène mesurant la quantité de gaz utilisé dans la réaction.

(8ème congrès international du diabète Bruxelles 15-20 Juillet 73).

Afin d'insister sur l'importance de la nécessité d'un strict contrôle du diabète, on citera les mots de L. P. KNELL (JOSLIN clinic) au 8ème congrès international du diabète (Bruxelles, 15-20/7/73).

"La platitude toujours répétée, qu'un diabétique serait capable de mener une vie normale est un non-sens." et en effet "si quelqu'un doit penser continuellement à son régime, examiner ses urines et son sang, ajuster ses doses de comprimés ou d'insuline selon son activité et ses repas, ce n'est pas une vie normale" et c'est pourquoi peu de diabétiques peuvent être considérés comme bien équilibrés".

Ou encore avec GROEN : (Leyden)

"Chaque médecin devrait lui-même se mettre au régime pour mieux comprendre ce que les malades ont à subir pour le reste de leur vie, c'est-à-dire une entrave (énorme pour les adultes et pratiquement insupportable pour les enfants) imposée à leur liberté ..."

VIII - CONCLUSIONS

Les xanthomes, au cours du diabète sucré, apparaissent donc comme une dermatose de surcharge en relation avec les troubles métaboliques liés au diabète.

Ceux-ci surviennent généralement au cours d'un diabète qui évolue depuis un certain temps et le plus souvent à l'état latent ou à bas bruit.

Ce n'est que lorsque le désordre métabolique devient manifeste que les xanthomes apparaissent.

Bien qu'un certain nombre d'auteurs décrivent des xanthomes "normolipémiques" au cours du diabète, les xanthomes, véritable complication du diabète sucré, sont la conséquence du développement d'une hyperlipidémie, elle-même pouvant être primitive, secondaire au diabète ou induite par les hydrates de carbone.

Cliniquement et histologiquement, les xanthomes diabétiques sont, dans 90% des cas relevés dans la littérature, du type papulo-éruptif en rapport avec l'augmentation des triglycérides qui, comme nous l'avons vu, prédominent au niveau du plasma comme au niveau des xanthomes eux-mêmes.

Electrophorétiquement, nous pouvons rencontrer tous les types de la classification de FREDRICKSON, en dehors du type I' = hypercholestérolémie essentielle, rare dans ce cas.

Au cours de l'acidocétose, et particulièrement en cas de coma diabétique, il s'agira d'une hyperchylomicronémie : type I de FREDRICKSON.

En dehors de l'acidocétose, on se trouvera le plus souvent en présence d'une hypertriglycéridémie majeure induite par les hydrates de carbone, soit un type IV = hyper-pré-béta-L.P. où les triglycérides seraient cinq fois plus élevés que le cholestérol, ce qui permet d'éliminer un type III.

Quant aux hyperlipidémies mixtes, elles seraient relativement fréquentes au

cours du diabète : types III et II + IV.

Donc chez tout diabétique, méconnu ou connu depuis longtemps, mais mal contrôlé (souvent thérapeutique inadéquate = sulfamidothérapie en particulier), ou devant toute manifestation clinique d'une hyperlipidémie, un bilan lipidique bien conduit permettra à tout instant d'orienter vers une thérapeutique précise.

Celle-ci devra faire appel à l'insuline, aux sulfamides hypoglycémiants et biguanides, mais surtout devra insister sur les règles hygiéno-diététiques, différentes, suivant qu'il s'agit d'un type I ou d'un type IV par exemple.

Le traitement bien adapté à chaque cas entraînera une régression et même une disparition de l'hyperlipidémie et ainsi celle des xanthomes.

Professeur André BAZEX
Dermato-Vénérologie
15, Rue d'Alsace - Lorient 15
31000 TOULOUSE
31 1 00388 320 4 DP

bazex

15087

Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le 28.1.1974
Le Président de l'Université Paul-Sabatier
L. LARENG

[Signature]

B I B L I O G R A P H I E

1 - ADDISON et GULL :

On a certain affection of the skin, vitiligoidea alfa = plana,
béta = tuberosa.

Guy's hospital rep. 7 = 265 - 276 - 1851.

2 - AHRENS, HIRSCH, OETTE, FARGHAR, STEIN :

Carbohydrate induced and fat induced lipemia

Trans. ASS. Amer. Physicians. 74 = 134 - 1961.

3 - ALBRINK et REINHEIMER :

Eruptive xanthomatosis and diabètes.

Review of hyperlipémic states and presentation of case

Cutis (N.Y.) 1967, 3/7, 719 - 724..

4 - ALDEN H.S. :

Diabetes and the xanthomas.

J. Med. Ass. Georgia - 1961, 50 (Jan), 20-22.

5 - ASBOE - HANSEN :

Diabetic hyperlipemia with eruptive xanthomatosis and lipid deposition in striae gravidarum.

Acta Dermatovener. Stockholm. 1959, 39, 344 - 7.

6 - M. AYRAULT - JARRIER, J. POLONOVSKI :

Données actuelles sur le métabolisme des lipoprotéines circulantes

Revue du Praticien, XV, N° 31, I-II - 1965, 4035-41.

7 - BAES, VAN GENT, PRIES :

Lipid composition of various type of xanthoma.

The Journ. of Invest. Dermato. 51, 286-293, Septembre 1968.

8 - BAGDADE, PORTE, BIERMAN :

Lipémie diabétique.

New England Journ. of med. 276. février 1967, n° 8, 427-433.

9 - D. BALAS, J. BAZEX, J. MOUSSY, A. BAZEX :

Intérêt de l'étude histochimique et extra-structurale de la peau normale d'un sujet porteur d'une hyperlipémie type IV.

Rev. Méd. Toulouse. Page : 1053.

Compte-rendu des séances des sociétés scientifiques : Séance du 3 avril 1973.

10 - M.E. BALASSE (Bruxelles) :

Rôle du métabolisme glucidique dans la régulation des acides gras libres plasmatiques.

Rev. du Prat. 21-3-1967, VIIème journée de diabétologie de l'Hôtel-Dieu 12, 13, 14 mai 1966.

11 - A. BAZEX, A. DUPRE :

Tumeurs bénignes dysmétaboliques.

E.M.C. Dermatologie 12745 - A 10.

12 - A. BAZEX, A. DUPRE, A. RASCOL et HAYEK :

Xanthomes éruptifs, hyperlipémie, diabète et paralysie faciale.

Bull. Soc. Française de Dermatologie, juin, juillet 1962, 69, n° 3, 477-478.

13 - A. BAZEX et COLL :

Xanthomes en dermatologie · étude clinique, biochimique et étiologique.

Ann. Dermatologie Syph. 1968, 95, n° 1, 5-22.

14 - A. BAZEX, A. DUPRE, Madame B. CHRISTOL :

Hyperlipoprotéïnémie type III primitive, probablement familiale avec manifestations cliniques et biologiques anormales.

Arch. Belges de dermat. Syph., T. XXVI, 1970, fasc. 2.

- 15 - A. BAZEX, A. DUPRE, H. RUMEAU, J. BAZEX :
Xanthomes éruptifs et diabète. Xanthomatose type III.
Soc. Franç. Dermat. Syph., p. 112-113, Réunion de Toulouse
24-6-1972.
- 16 - BENJAMIN, GELHORN :
The effect of diabetes and insulin on the biosynthesis of individual
fatty acids in adipose tissue.
J. Biol. Chem., 1964, 239, 64-69.
- 17 - BERGQVIST N. :
Lipides sériques dans une clientèle diabétique ambulatoire.
Acta. Med. Scand., 187, mars 1970, n° 3, 213-218.
- 18 - BEUREY J., JANDIDIER P., WEBER M. :
Manifestations dermatologiques au cours du diabète sucré.
Rev. du Prat. 1969, 19 (30), 4405-4416.
- 19 - BIERMAN E.L., DOLE V.P., ROBERTS T.N. :
Diabètes. 1957 - 6 - 475.
- 20 - BINKLEY G.W. :
Dermopathy in diabetes mellitus.
Arch. Dermat. 92, 106 - 107, 1965.
- 21 - G. BISERTE :
Troubles du métabolisme lipidique au cours du diabète.
Vie médicale : décembre 1964.
- 22 - BLOOM A., CROWLEY M.F.
Proc. Roy. Soc. Med., 49, 1956, 830.
- 23 - H. BOUR :
Diabète et acides gras libres.
Immex., avril 1969, 428 - 32.

- 24 - H. BOUISSOU, I. PENDARIES, M.Th. PIERAGGI, M. JULIAN, J. DARNAUD, Y. DENARD :
Intérêt de la biopsie de la peau chez les diabétiques.
Diabètes, 1972, 20, 177.
- 25 - H. BOUISSOU, M.Th. PIERAGGI, M. JULIAN, I. PENDARIES, G. ROQUEFORT :
Apport de la biopsie cutanée au dépistage de l'artériosclérose.
Rev. Méd. Toulouse, 1973, IX, 331-341.
- 26 - H. BOUISSOU, M.Th. PIERAGGI, M. JULIAN, I. BUSCALL, L. DOUSTE, BLAZY, E. LATORRE, L. CHARLET :
Connaissance de l'état artérioscléreux et athéromateux aortique par la biopsie cutanée.
Nouvelle presse Méd., 30 juin 1973, 2, n° 26, 1973.
- 27 - CAMITTA, F.D. et COLL :
A. study in the pathogénésis of hyperlipémia in patient with acromegaly and diabetes mellitus.
Diabetes 1969, 18, (1), 44-50.
- 28 - L. CARLSON :
Intérêt de l'utilisation de fortes doses d'acide nicotinique dans le traitement de l'athérosclérose.
Symposium Evian-La Baule, 1969, CR. : Ed. Winthrop, pages 149-163.
- 29 - CHALMERS E., CORNELIUS
Disappearance of eruptive xanthom following carbo-hydrate restriction.
Arch. Dermato. 1967, 96/1, 45-50.
- 30 - G.W. CHANCE et COLL :
77 % d'anomalies des lipoprotéines au cours du diabète.
Concours médical, 6 - IX - 1969.

31 - CHRISTENSEN N.C. :

Type IV hyperlipoprotéïnemia. A survey based on 23 cases.
Danish Med. Bull. 17, 54-59, Féb. 1970.

32 - J. CIVATTE :

Xanthomes chez le diabétique.
Revue du Praticien 1967, 17, 1262-65.

33 - M. CLOAREC :

Alcool et dyslipémie.
Vie Méd. 2 - I - 1973, 2, 153.

34 - COMBES F.C., BEHRMAN H.T.

Xanthoma eruptivum.
Arch. of dermat., juin 1941, 43, n° 6, 927-42.

35 - COTTENOT M.F.

Histochimie de la peau des diabétiques.
Rev. du Prat. 21 - 3 - 1967.

36 - R. CRISTOL

Hyperlipémies induites par les hydrates de carbone.
Vie Méd. 48, I, janvier 1968, 61-70.

37 - R. CRISTOL

Intérêt des glucides en athérosclérose.
Vie Méd., 8, février 1971, 4, 839-849.

38 - CUGGUDA E., GRAGNOLI G., GIOVANELLI G.

Composition en acides gras des fractions plasmatiques dans les
diabètes de longue durée.
Institut clinique Méd., Sienne, Italie.

39 - Ch. DARNAUD

Diabète sucré et lipides.
Rev. du Prat., 21 - 2 - 65.

40 - G. DEBRY, P. DROUIN

Diététique des hyperlipémies et des hypercholestérolémies.

Rev. du Prat. XX, n° 6, 21/2/1970, 849-865.

41 - R. DEGROS

Xanthomes ; xanthomatoses.

Dermatologie. Mise à jour 1971, 813 P - 813 W. Flammarion.

42 - A. DUPRE, J.L. BONAFE, J. LASSERE, A.M. SORBARA

Les complications cutanées du diabète sucré.

Rev. Méd. Toulouse, 1973, IX, 1459-1487.

43 - J. EISERT

Diabete and diseases of the skin.

Med. clin. North. America, mai 1965, 49, 3, 621-631.

44 - FREDRICKSON, LEVY, LEES

Fat transport in lipoproteins. An integrated approach to mechanisms and disorders.

New England journ. of Med. 5/1/1967 . 34-44, 276/1

12/1/1967 . 94-103, 276/2

19/1/1967 . 148-156, 276/3

26/1/1967 . 215-224, 276/4

2/2/1967 . 273-281, 276/5

45 - FREDRICKSON, ONO, DAVIS

Lipolytic activity of post-heparin plasma in hyperglyceridemia.

J. Lipid. Research, 4, 24-33, 1963.

46 - FREDRICKSON

"Table ronde". Heidelberg. 1961, p. 78.

47 - A.L. FROEHLICH

Xanthomes diabétiques.

Thèse agrégation. Louvain. 1951.

48 - J. GADRAT

Hyperlipémie essentielle.

Soc. Franç. Dermat. Syph. Toulouse. 2/7/1954. 37-59.

49 - F. GANEM, H.O. SPEZIALE

Xanthoma diabetico.

Med. Panamericana, XIII, I, 1/7/1959, 37-41.

50 - J.L. de GENNES, J.P. BOUCHON

Hyperlipémies ou hyperglycéridémies idiopathiques.

Rev. du Prat. I/XII/ 1965, XV, 31, 4095-4116.

51 - J.L. de GENNES

Hyperlipidémies idiopathiques. Proposition d'une classification simplifiée.

Presse Med. 10/4/1971, 79, 18, 791-795.

52 - J.L. de GENNES

Relations réciproques des troubles de la régulation des lipides circulants et des états diabétiques.

Rev. Med., 11, avril 1970, 14, 825-830.

53 - J.L. de GENNES

Aspects biologiques des hyperlipidémies athérogènes.

Symposium Evian-La Beaule 1969, Ed. Winthrop P. 137-145.

54 - J.L. de GENNES, G. TURPIN

Hyperlipidémies idiopathiques.

Vie Méd., 12 mars 1973, 4, 1383-1392.

55 - M.C. GEOKAS, R. MURPHY

Acute eruptive xanthomatosis.

The Lathey clinic bulletin, 1964, T. 13, 206-208.

56 - GREENWOOD A.M.

A study of the skin in 500 diabetics.

J.A.M.A. 89, 774-776, 1927.

- 57 - N. GUERITEE, A. COHEN
Histoire naturelle de l'athérosclérose.
Ed. Lab. Theramex.
- 58 - GUMPEL R.C., LIPTON P.
Xanthoma diabeticorum.
Arch. Int. Med., octobre 1955, 96, 4, 560-564.
- 59 - B. GUY-GRAND
Diabète et lipides.
Immex, avril 1969, P. 427.
- 60 - B. GUY-GRAND, H. BOUR
Cholestérol et diabète.
G.M.F., 77, 32, 5/XII/1970.
- 61 - D.C. HOROWITCH, J. ALTMAN, COLMAN MOPPER
Xanthoma diabeticorum : eruptive xanthoma and diabetes mellitus.
J. amer. osteopath. Assoc., 69, 1225-1230, Août 1970.
- 62 - JEANRENAUD B., POMETTA D.
Hyperlipémies familiales : leurs relations avec le diabète.
Med. hyg., 24, Sept. 1966, n° 748, 908-911.
- 63 - JOHNSTON D.
Tex. - St - J. Med. 55, 50, 1959.
- 64 - JOSLIN EP., ROOT H.F., WHITE P., MARBLE A., SAILEY C.C.
The treatment of diabetes mellitus.
Philadelphia, Lea et Febiger, 1959.
- 65 - KOLS F.O., LALLA (de) F., GOLFMAN J.W.
Les hyperlipémies dans les troubles du métabolisme des hydrates
de carbone : étude en série sur les lipoprotéines dans l'acidose
diabétique associée à une xanthomatose et dans la maladie glyco-
génique.
Metabolism, juillet 1955, 4, n° 4, 310-317.

66 - KOPF, ANDRADE

Year book of dermatologie, 1970, P. 22.

67 - B. LAKE

Diabetic xanthomatosis : case report.

The med. journ. of Australia, 9/12/1963, 785-787.

68 - Ph. LAUDAT

Etat physico-chimique des lipides circulants.

Rev. du Prat., XV, n° 31, I/XII/1965, 4021.

69 - R. LECLERCQ

Complications, cutaneo-muqueuses du diabète sucré.

G.M.F. 10/III/1961, 68, n° 5, 643-9.

70 - R. LECLERCQ

Xanthomes éruptifs.

G.M.F., 2/6/1964.

71 - R.S. LEES, D.E. WILSON

The treatment of hyperlipidemia.

The New Engl. Journ. of Med. 284, n° 4, 28/1/1971, 186-195.

72 - J. LOEPER, J. ROUFFY, Melle J. LOEPER

Contribution à l'étude des hyperlipidémies mixtes avec surcharge distincte en lipoprotéines bêta et pré-bêta (à propos de 78 observations).

Presse Méd., 10/IV/1971, 79, n° 18, 797-800.

73 - R.I. LEVY, D.S. FREDRICKSON

Diagnoses and management of hyperlipoprotéinemia.

The Amer. journ. of Cardiology, 22, Oct. 1968, 576-583.

74 - Mac GAVACK, SHEPARDSON

Ann. Intern. Med., 7, 582, 1933.

75 - MARGAROT J., RAVOIRE J., IZARN P., MIROUZE J.

Xanthomes éruptifs avec hyperlipidémie chez un diabétique.

Bull. Soc. Franç. Dermat. Syph. , 58, 622-628, 1951.

76 - MARGOLIN

Xanthoma diabeticorum.

Annals of int. Med. , 39, 629-634, 1953.

77 - MATZ

Eruptive xanthoma : hyperlipemia and diabetes.

Arch. Derm. (Chicago), 92, oct. 1965, 472-74.

78 - P. METAIS

Lipémie et hyperlipémie provoquée dans l'étude des troubles du métabolisme lipidique.

Symposium Evian-La Baule ; 1969, Edit. Winthrop. P. 35-48.

79 - J. MIROUZE, A. ORSETTI

Hyperlipémies au cours du diabète.

Vie médicale, 46, avril 1965, 565-575.

80 - MULLER S.A.

Dermatologic disorders associated with diabetes mellitus.

Mayo clinic proceeding, Vol. 41, n° 10, oct. 1966, 689-703.

81 - N. NANTA

Les xanthomatoses.

Soc. Franç. dermat. Syph. Séance toulousaine du 2/7/1954.

82 - OSTMAN J.

Etude in-vitro du métabolisme des acides gras dans le tissu adipeux sous-cutané chez les diabétiques.

Acta. med-Scand. , 177, mai 1965, n° 5, 639-655.

83 - J.C. PALUS

Les hyperlipidémies : signes et traitement.

Rev. Med. Toulouse 1967, III, 977-988.

84 - F. PARKER, J.D. BAGDADE, G.F. ODLAND, E.L. BIERMAN

Evidence for the chylomicrons origin of lipids accumulating in

diabetic eruptive xanthomas : a correlative lipid biochemical, histochemical, and electron microscopic study.

The Journ. of Clin. Invest., 49, 1970, 2172-2187.

85 - F. PARKER, G. F. ODLAND

Electron microscopic similarities between experimental xanthomas and human eruptive xanthomas.

J. Invest. Derm. 52, 136-147, Feb. 1969.

86 - T. PASTRAS, H. BEERMAN

Some aspects of dermatology in diabetes mellitus.

A review of some recent literature.

The Amer. Journ. of Med. Sciences, mars 1964, 144-366.

87 - G. PATHE, G. CONTESSE, U. POLGE

Anomalies de la triglycéridémie chez l'obèse diabétique.

Sem. des hôpitaux Paris, 1966, 42, 3188-3191.

88 - M. M. PLAUCHU, J. DALMAIS, R. GABRIELLE

Acidocétose diabétique latente avec énormes perturbations lipidiques et xanthomatose cutanée révélatrice.

Journ. Méd. Lyon, 5/9/1961, 1169-1172.

89 - M. K. POLANO

Cutaneous xanthomatosis in relation to the blood lipoprotein pattern.

Britt. Journ. Dermat. 1969, 81, Suppl. 2, 39.

90 - M. POLONOVSKY

Lipoprotéines et lipides du sérum sanguin.

Biochimie médicale. Fasc. III, éd. Masson 1971, p. 155-178.

91 - Y. PRIVAT, M. SANKALE, S. FABRE, V. FROMENT, I. FAYE, M. ROUSELOT, R. CAMAIN

Xanthomatose hyperlipidémique induite par les glucides chez un sujet diabétique.

Ses rapports avec la forme III de Fredrickson.

Bull. Soc. Franç. dermat. Syph. 1969, 76, n° 2, 186-189.

92 - PRUNIER

Troubles du métabolisme des lipides au cours du diabète sucré.

G.M.F. 10/3/1961, 68, 591-608.

93 - P.J. RANDLE, C.N. HALES, P.B. GARLAND

The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.

The lancet, 13/4/1963, 785-789.

94 - REAVEN, LERNER, STERN, FARQUHAR

Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia.

Jour. clinic Invest. 1967, 46, 1756-67.

95 - M. RENOUX

Le métabolisme des lipides. Etude des manifestations dermatologiques du diabète.

Presse méd. 29/11/1966, 74, 46, 2373-74.

96 - J.D. ROMANI

Lésions des capillaires de la peau chez le diabétique.

Presse méd. 79, 1745 (1971).

97 - J. RONDIER

Le bilan lipidique.

Vie médicale, 35, Nov. 1972, 4375-83.

98 - B.L. SCHIFF, N. SONKIN

Eruptive diabetic xanthoma. Skin disorder associated with diabetes, can be reversed by control of hyperlipemia.

Rhode Island med. Journ., mars 1965, 48, 136-137.

99 - W. SCHRADER, BIEGLER, BOEHLE

Fatty acid composition of lipid fractions in diabetic serum.

The lancet, 9/2/1963, 285-290.

100 - J.C. SCHIPP, F.C. WOOD, A. MARBLE

Hyperlipemia following sulfonylurea therapy in young diabetics.

JAMA, 4/5/1964, 168-170.

101 - SIPERSTEIN M.D.

Rôle de l'hypertrophie de la membrane basale dans la maladie vasculaire diabétique.

Symposium Megève 1972, LABO. Servier, p. 50-55.

102 - C. SIRTORI, K.M. HASSANEIN

Phenotyping of type II and IV hyperlipoproteinemias by a simple quantitative agarose gel lipoprotein electrophoresis.

Acta clinica, 31, 1971, 305-310.

103 - SPENCER M.C.

Arch. Derm. Syph. (Chicago) 64, 92, 1951.

104 - B. SWYNGHEDAW

Conduite à tenir devant une hyper lipidémie.

Concours Méd., 89, 1967, 2641.

105 - B. SWYNGHEDAW

Hyperglycémie et hypertriglycérémie.

Revue du Prat., 21/3/1967.

106 - S.J. THANNAUSER, N. ZOLLNER

Classification of xanthomatous diseases.

Internist (Berlin), 10, 106-109, mars 1969.

107 - THOMPSON, STEVENSON, KVOCK

Sth. Med. J., 28, 895, 1935.

108 - TUNA, FRANKHAUSER, GOETZ

Les acides gras totaux du sérum dans le diabète ; concentration relative et absolue des acides gras individuels.

Amer. J. Med. Sc., 255, février 1968, 120-131.

109 - J. VALLANCE, OWEN

Diabetes mellitus.

Br. Journ. Derm., 1969, 81, Suppl. 2, 9.

110 - VIGNAL S., MONTERO E.D.

Hyperlipémies idiopathiques avec xanthomes éruptifs ; diabète bénin et splénomégalie.

Ann. Fac. Med. Montevideo, 1954, 39, n° 5 / 6, 409-414.

111 - H. WAREMBOURG

Les hyperlipidémies. Leur intérêt en pratique médicale courante.

Marseille méd. 104ème A, n° 5, 1967, 411-424.

112 - H. WAREMBOURG, G. BISERTE, M. BERTRAND, G. SEZILLE

Etude comparative de la composition lipidique du plasma chez le sujet sain et au cours du diabète simple et compliqué.

Presse médicale 10/10/1964, n° 42, 2439-40.

113 - WHILE N.J., ECKSTEIN H.C., CURTIS A.C.

Lipid studies in xanthoma.

Arch. Dermat. et Syph., 19, 35-51, 1929.

114 - J.D. WILSON

Studies on the origin of the lipid components of xanthoma.

Circul. Research, XII, mai 1963, 472-478.

115 - F.R. WORINGER, E. NONCLERCQ

Xanthomes éruptifs chez un diabétique.

Bull. Dermato., 1962, Strasbourg 10.11 ; février 1962.

116 - YUDKIN

Lancet 1957, II, 155.

Cl. DEFFUANT
Offset

11 -Salles d'Aude

